

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 №10 від 19.06.2025р.)

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 №10 of 19.06.2025)

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, Ярослава Демиденко
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:	Liudmyla Naumova, Yaroslava Demydenko
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

A case of nosebleeds in Osler-Weber-Rend syndrome

Roman Romanenko, Snizhana Lazyuk, Maksym Tarasenko, Serhiy Dovgych

Випадок носової кровотечі при синдромі ослера-вебера-рендю

Роман Романенко, Сніжана Лазюк, Максим Тарасенко, Сергій Довгич

10

A clinical case of acute meningoencephalitis of tuberculosis etiology and pneumocystis pneumonia in an HIV-infected patient

Anastasiia Halahan, Veronika Khmelnytska

Клінічний випадок гострого менінгоенцефаліту туберкульозної етіології та пневмоцистної пневмонії у ВІЛ-інфікованого пацієнта

Анастасія Галаган, Вероніка Хмельницька

17

A clinical case of thrombotic syndrome in a patient with chronic kidney disease in the terminal stage

Oleksandra Rudenko, Olena Karpenko, Igor Paliienko, Victoria, Yerokhovych

Тромботичний синдром у пацієнта на хронічну хворобу нирок в термінальній стадії: клінічний випадок

Олександра Руденко, Олена Карпенко, Ігор Палієнко, Вікторія Єрохович

23

An untypical case of normal tension glaucoma

Alina Kovalova, Iryna Ryzhova

Нетиповий випадок нормотензивної глаукоми

Аліна Ковальова, Ірина Рижова

30

Autoimmune hepatitis. Clinical case

Usachova Anna, Onyshchuk Lyudmila

Аутоімунний гепатит. Клінічний випадок

Усачова Анна, Оніщук Людмила

35

Case report of multidisciplinary management of complex pathology of the reproductive system against the background of congenital anomaly of the uterus in combination with surgical pathology

Ivanna Tysovska, Valentyna Kurochka

Клінічний випадок мультидисциплінарного ведення комплексної патології репродуктивної системи на фоні вродженої аномалії розвитку матки у поєднанні з хірургічною патологією

Іванна Тисовська, Валентина Курочка

42

Challenges in the management and diagnosis of complications in a patient with cavernous sinus thrombosis

Margaryta Khranovska, Svitlana Sholomon

Виклики у веденні та діагностиці ускладнень у пацієнта з тромбозом кавернозного синуса

Маргарита Храновська, Світлана Шоломон

48

Clinical case of treatment of chlamydial-candidiasis mixed infection of the vagina and cervix

Viktoriia Ostashevska, Vasyl Beniuk, Olena Shcherba, Tetiana Kovaliuk, Liliia Lastovetska

Клінічний випадок лікування хламідійно-кандидозної мікст-інфекції піхви та шийки матки

Вікторія Осташевська, Василь Бенюк, Олена Щерба, Тетяна Ковалюк, Лілія Ластовецька

52

Comparison of clinical cases of patients with exudative form of age-related macular degeneration after standard treatment and refusal of treatment

Alina Dziuba

Порівняння клінічних випадків пацієнтів з ексудативною формою вікової дегенерації макули після стандартного лікування та відмови від лікування

Аліна Дзюба

58

Criteria for establishing the diagnosis of multifocal motor neuropathy without conduction blocks: a case study

Svitlana Mishura, Maria Prokopiv, Tetiana Illiash

Критерії встановлення діагнозу мультифокальної моторної невропатії без блоків проведення: аналіз клінічного випадку

Світлана Мішура, Марія Прокопів, Тетяна Ілляш

64

Features of treatment of scoliosis of the 3rd degree in a patient with Down syndrome

Maria Troshyna, Maria Ovdii

Особливості лікування сколіозу III ступеня пацієнта з синдромом Дауна

Марія Трошина, Марія Овдій

69

Payr's disease: a rare cause of abdominal pain syndrome in children

Ievhen Cherkavskiy, Nataliya Slyusar

Хвороба Пайра: рідкісна причина абдомінального больового синдрому у дітей

Євген Черкавський, Наталія Слюсар

72

Heartworm disease in Ukraine: a rapid transition from a sporadic disease to a widespread pathology. Clinical case

Kateryna Bovsunovska, Kateryna Chepilko

Дирофіляріоз в Україні: стрімкий перехід від захворювання зі спорадичним характером до поширеної патології. Клінічний випадок

Катерина Бовсуновська, Катерина Чепілко

77

Hypertrophy of the synovial membrane with the background of juvenile idiopathic arthritis under the mask of tenosynovial giant cell tumour: a clinical case report

Vladyslava Beshalova, Liubov Petelytska

Гіпертрофія синовіальної оболонки на тлі ювенільного ідіопатичного артрити під маскою теносиновіальної гігантоклітинної пухлини: клінічний випадок

Владислава Беспалова, Любов Петелицька

83

«Pancake» syndrome or syndrome oral mite anaphylaxis in a child: a clinical case in pediatrics

Yelyzaveta Rudenko, Mariya Kryvopustova

«Pancake» синдром або «oral mite anaphylaxis» у дитини: клінічний синдром в педіатрії

Єлизавета Руденко, Марія Кривопустова

91

Pharmacological management of obstetric hemorrhage

Rostyslav Yarotsky, Olena Klymenko

Фармакологічний менеджмент акушерських кровотеч

Ростислав Яроцький, Олена Клименко

95

Polychemotherapy in the Treatment of Melanoma

Olexandra But, Mykola Khaytovych

Поліхіміотерапія в лікуванні меланоми

Олександра Бут, Михайло Хайтович

99

Primary hyperparathyroidism due to vitamin D deficiency

Viktoriia Yerokhovych, Nazrin Tahiiyeva, Iuliia Komisarenko

Первинний гіперпаратиреоз на фоні D-дефіциту

Назрін Тагієва, Вікторія Єрохович

103

Problems of diagnosing acute genital Lipschutz ulcer. Description of a clinical case and review of the literature

Sofia Briukhan, Valentina Kurochka

Проблематика діагностики гострої генітальної виразки Ліпшютца.

Опис клінічного випадку та огляд літератури

Софія Брюхань, Валентина Курочка

108

Radiation-induced systemic sclerosis in a breast cancer patient: a case report

Anushka Nitin Repale, Tetiana Karasevska

Радіаційно-індукований системний склероз у пацієнта з раком молочної залози: клінічний випадок

Анушка Німін Репале, Тетяна Карасевська

115

Surgical treatment of incarcerated paraesophageal hiatal hernia complicated by necrosis and perforation of the posterior gastric fundus

Viktoriia Kulyk, Yuliana Kritsak, Vladyslav Perepadya, Viktor Nevmerzhytskyi

**Хірургічне лікування защемленої параезофагальної грижі стравохідного отвору
діафрагми ускладненої некрозом та перфорацією задньої стінки дна шлунку**

*Вікторія Кулик, Юліана Кріцак, Владислав Перепадя,
Віктор Невмержицький*

122

**Thyrotoxic phase of autoimmune Hashimoto's thyroiditis as a manifestation
of systemic action of viral hepatitis B (clinical case)**

Yevhen Cherkavskyi, Kateryna Chepilko

**Тиреотоксична фаза аутоімунного тиреоїдиту Хашимото як прояв
системної дії вірусного гепатиту В (клінічний випадок)**

Євген Черкавський, Катерина Чепілко

128

DENTISTRY / СТОМАТОЛОГІЯ

**Donor-site morbidity after using bone autoplasmic in reconstructive
maxillofacial surgery. Meta-analysis.**

Artem Omelchenko, Andrey Kopchak

**Хвороби донорських зон при використанні кісткової аутопластики
в реконструктивній щелепно-лицевій хірургії. Метааналіз.**

Артем Омельченко, Андрій Копчак

132

PEDIATRICS / ПЕДІАТРІЯ

**Impact of air pollution by particulate matter (PM₁₀, PM_{2.5}) on the development
of somatic pathologies in children (literature review)**

Polina Yaryfa, Ievgeniia Burlaka

**Вплив забруднення атмосферного повітря твердими частками пилу (PM₁₀ та PM_{2.5})
на розвиток соматичних патологій у дітей**

Поліна Ярифа, Євгенія Бурлака

144

**PHARMACY, INDUSTRIAL PHARMACY /
ФАРМАЦІЯ, ПРОМИСЛОВА ФАРМАЦІЯ**

**Analysis of the assortment of medicines and dietary supplements that can reduce
the risk of carbohydrate metabolism disorders**

Oleksandra Kryshthal, Anastasiia Dub, Olena Pokotylo

**Аналіз асортименту лікарських засобів та дієтичних добавок,
що знижують ризик порушень вуглеводного обміну**

Олександра Криштал, Анастасія Дуб, Олена Покотило

152

**Morphological and anatomical study and quantitative determination of polysaccharides
in fruits, pericarp and seeds of Elettaria cardamomum L.**

Olga Soltyk, Larysa Makhynia

Морфолого-анатомічне дослідження та кількісне визначення полісахаридів у плодах, оплоднях та насінні *Elettaria cardamomum* L.

Ольга Солтик, Лариса Махня

163

Pharmaceutical provision as a complex work of pharmacy stakeholders

Myroslava Hubar, Natalia Sholoiko

Фармацевтичне забезпечення як комплексна робота стейкхолдерів у фармації

Мирослава Губар, Наталія Шолойко

173

**Pharmacognostic Study of the Involucre of *Centaurea cyanus* L.:
Morphological, Anatomical, and Phytochemical Characteristics**

Yeluzaveta Shevchenko, Iryna Cholak

**Фармакогностична характеристика обгортки волошки синьої (*Centaurea cyanus* L.):
морфологічні, анатомічні та фітохімічні особливості**

Єлизавета Шевченко, Ірина Чолак

183

MEDICINE / МЕДИЦИНА

Bridging the Knowledge Gap with Multimodal Teaching for Stroke Caregivers

Jharna Mondal, Debarchana Mandal, Saraswati Bera, Bidhan Dolai

**Подолання прогалини в знаннях за допомогою мультимодального навчання для осіб,
які здійснюють догляд за пацієнтами після інсульту**

Jharna Mondal, Debarchana Mandal, Saraswati Bera, Bidhan Dolai

190

Can vaccination data in electronic systems be trusted?

**A comparative analysis of the aggregated immunization coverage database
and records from electronic health system with consideration of settlement type**

Yevgenii Grechukha, Denys Deineha, Yaroslava Chaikivska, Alla Volokha

Чи можна довіряти даним про вакцинацію в електронних системах?

**Порівняльний аналіз агрегованої бази даних охоплення імунізацією та записів
з електронної системи охорони здоров'я з урахуванням типу населеного пункту**

Євгеній Гречуха, Денис Дейнега, Ярослава Чайківська, Алла Волоха

198

**Development of cerebral infarction associated with methotrexate
in systemic local scleroderma: a clinical case**

Roman Syrvatka, Ganna Trepet

**Розвиток інфаркту головного мозку у зв'язку з прийомом метотрексату
при системній локальній склеродермії: клінічний випадок**

Роман Сирватка, Ганна Трепет

209

**Research on the development of a cosmetic product in a soft dosage form based on an
extemporaneous suspension for the treatment of acne using carbomer**

Anna Belei, Oksana Barna

Дослідження з розробки косметичного засобу у м'якій лікарській формі на основі суспензії екстемпорального виготовлення для лікування акне із використанням карбомеру

Анна Белей, Оксана Барна

215

Technological research in the development of a cosmetic product for acne correction during and after retinoid treatment

Alina Tymochko, Oksana Barna, Yuliia Plaskonis, Liliia Grytsyhyn

Технологічні дослідження при розробці косметичного засобу для корекції вугревої хвороби під час та після лікування ретиноїдами

Аліна Тимочко, Оксана Барна, Юлія Пласконіс, Лілія Грицишин

224

The Burkholderia cepacia complex as a microbial determinant of complicated cystic fibrosis: pathogenetic links and clinical aspects (systematic review of the literature)

Maksym Martsev, Iuliia Pashkova

Комплекс Burkholderia cepacia (ВСС) як мікробна детермінанта ускладненого перебігу муковісцидозу: патогенетичні ланки та клінічні аспекти (систематичний огляд літературних джерел)

Максим Марцев, Юлія Пашкова

234

The influence of nutrient medium on the reproduction of bacteriophages active against clinically significant microorganisms

Valeriia Poniatovska, Vadym Poniatovskyi, Volodymyr Shyrobokov

Вплив поживного середовища на репродукцію бактеріофагів, активних проти клінічно значущих мікроорганізмів

Валерія Понятовська, Вадим Понятовський, Володимир Ширококов

249

The mutual influence of gut microbiota and uterine leiomyoma

Tetiana Shumilina, Oksana Korchynska, Stefania Andrascikova, Sylvia Zultakova, Alena Schlosserova

Взаємний вплив мікробіоти кишечника та лейоміоми матки

Тетяна Шуміліна, Оксана Корчинська, Стефанія Андрашчікова, Сільвія Жултакова, Алена Шлоссерова

257

The use of innovative means and methods of rehabilitation intervention for upper limb injuries in military personnel (literature review)

Iryna Semeniuk, Yuliya Antonova-Rafi

Використання інноваційних засобів та методів реабілітаційного втручання при пошкодженнях верхніх кінцівок у військовослужбовців (огляд літератури)

Ірина Семенюк, Юлія Антонова-Рафі

270

CLINICAL ANNUAL SCIENTIFIC EXPERIENCE (CASE)

20 January 2025 / 20 січня 2025

UDC: 616.211-005.1-021-056.7

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.2\(154\).2025.10-16](https://doi.org/10.32345/USMYJ.2(154).2025.10-16)

Received: April 15, 2025

Accepted: June 14, 2025

Випадок носової кровотечі при синдромі ослера-вебера-ренду**Роман Романенко¹, Сніжана Лазюк², Максим Тарасенко^{1,2}, Сергій Довгич^{1,3}**¹ Університетська клініка Національного медичного університету
імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна² Кафедра оториноларингології Національного медичного університету
імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна³ КНП «Свято-Михайлівська клінічна лікарня м. Києва», м. Київ, Україна**Corresponding Author:**

Roman Romanenko

usmyj@nmu.ua

Анотація: спадкова геморагічна телеангіоектазія (СГТ), або синдром Ослера-Вебера-Ренду, є генетичним аутосомно-домінантним захворюванням. Причиною СГТ є мутації генів, що беруть участь в ангіогенезі, насамперед *ENG*, *ACVRL1* та *SMAD4*, що призводить до дисплазії судин та, як наслідок, телеангіоектазів, рецидивуючих кровотеч та артеріовенозних мальформацій. Поширеність СГТ складає 1 на 5 000-10 000 осіб. СГТ може проявитися в будь-якому віці, а симптоми можуть сильно відрізнятися у різних людей через природу генетичних мутацій, що ускладнює діагностику. Акцентувати увагу медичної спільноти до СГТ та сприяти розробці ефективних підходів до її діагностики і терапії СГТ, зокрема в контексті носових кровотеч. У дослідженні було проаналізовано досвід лікування пацієнтки із спадковою геморагічною телеангіоектазією (ННТ), яка звернулася зі скаргами на носові кровотечі. Проведений клінічний огляд пацієнтки та лікування згідно Українського уніфікованого клінічного протоколу лікування носової кровотечі. Було використане таке лікування: гемостатичні тампони, для тимчасової зупинки носових кровотеч завдяки їх здатності швидко абсорбувати кров і створювати механічний тиск на ділянку кровотечі; тампони з нитками фібрину, що використовувались для покращення гемостазу та стимуляції природного процесу згортання крові; діатермія, як локальне припікання кровоточивих ділянок слизової оболонки носа з метою зменшення кровотеч; гормональна терапія дексаметазоном, що була застосовувана для зменшення запальних процесів та зниження частоти кровотеч; антифібринолітична терапія транексамовою кислотою, для пригнічення процесу фібринолізу та зменшення ризику повторних кровотеч; та протизапальна терапія диклофенаком, яка призначалась для зменшення болю, набряку та запалення у пацієнтів з ускладненнями носових кровотеч. Жінка 76 років доставлена до оториноларингологічного відділення з рецидивуючим епістаксисом. Пацієнтці був поставлений СГТ згідно діагностичних критеріїв Сигасао (Клінічна настанова Французької Асоціації Оториноларингологів від 2016 року) на підставі клінічних даних, анамнезу хвороби та сімейного анамнезу. Було проведено лікування зі застосуванням нехірургічних методів

лікування та консультацію з такими лікарями як: генетик, ревматолог, гастроентеролог. Після проведеної терапії жінка була виписана через 2 тижні після поступлення у задовільненому стані з наданими рекомендаціями, щодо попередження кровотеч. Цей випадок підкреслює важливість ранньої діагностики СГТ, індивідуального підходу до лікування та необхідність розширення можливостей лікування СГТ в Україні.

Ключові слова: Спадкова геморагічна телеангіектазія, синдром Ослера-Вебера-Ренду, епістаксис, носова кровотеча, артеріовенозні мальформації.

Вступ

Спадкова геморагічна телеангіектазія (СГТ), або синдром Ослера-Вебера-Ренду, є генетичним аутосомно-домінантним захворюванням, що вперше був виявлений на початку 20 століття. Характерною патологічною ознакою синдрому є порушення формування судин [1]. В наслідок цього клінічно дана патологія проявляється рецидивуючими кровотечами [2, 3], які при довготривалому перебізі є невідкладним станом, та іншими симптомами, що пов'язані з утворенням судинних артеріовенозних мальформацій (АВМ) [4], таких як біль, набряки, видимі плями або вузли на шкірі.

Незважаючи на те, що поширеність СГТ становить від 1 на 5 000 до 10 000 осіб у всьому світі, його діагностують недостатньо часто через різний діапазон віку маніфестації захворювання, варіабельність та малопомітність клінічних проявів, що пов'язано з різною природою генетичних мутацій [3, 5].

Причиною СГТ є мутації генів, що беруть участь в ангіогенезі, насамперед ENG, ACVRL1 та SMAD4. Таким чином порушується нормальне формування та функціонування кровоносних судин, що призводить до характерних судинних змін, які спостерігаються у пацієнтів [5].

Мета

Акцентувати увагу медичної спільноти, зокрема оториноларингологів, до спадкової геморагічної телеангіектазії, як рідкісного, але важливого захворювання, яке часто залишається поза увагою лікарів. Через недостатню обізнаність і брак інформації про менеджмент таких пацієнтів, непрозорість чіткого алгоритму дій, малу доступність необхідних матеріалів для зупинки таких кровотеч, лікування

СГТ стають складними, що може негативно впливати на якість життя пацієнтів. Тому враховуючи це дана робота має сприяти розробці ефективних підходів до її діагностики і терапії СГТ, зокрема в контексті носових кровотеч.

Опис клінічного випадку

Стан до госпіталізації

Вночі пацієнтка була доставлена бригадою екстренної медичної допомоги до лікарні зі скаргами на носову кровотечу протягом доби, що не зупиняється. Бригадою було проведено передню тампонаду та інфузію трахексамової кислоти з натрій хлоридом.

З анамнезу відомо, що пацієнтка впродовж декількох років відмічає періодичні носові кровотечі, які самостійно зупинялись протягом 10 хвилин, а також про попередні епізоди шлунково-кишкових кровотеч. В день госпіталізації виникла кровотеча, яку жінка самостійно не змогла зупинити.

З опитування пацієнтки відомо, що мати померла через ускладнення, пов'язані з рецидивуючими носовими кровотечами.

Огляд

При первинному огляді пацієнтки відмічався тяжкий стан, свідомість не порушена: пацієнтка орієнтується у часі та просторі, на питання відповідає чітко. Шкірні покриви бліді. Набряки, висипка, трофічні зміни відсутні, але наявні телеангіоектази в ділянці обличчя та кистей рук.

Артеріальний тиск, пульс та частота дихання відповідають ознакам геморагічного шоку II ступеню.

При огляді носових порожнин візуалізувалися марлеві тампони справа і зліва та значна кількість кров'яних згустків. При орофарингоскопії слизова виглядала блідою, були видні множинні телеангіоектази на язиці.

Лікування

В день госпіталізації, до встановлення правильного діагнозу, було проведено невідкладне лікування пацієнтки, що включало, як тимчасове лікування, діатермію за допомогою біполярних щипців, закладання носа абсорбуючими тампонами та введення транексамової кислоти для гемостазу. Медикаментозне лікування складалось з транексамової кислоти, для стимуляції гемостазу, диклофенаку та дексаметазону, з метою обезболюючої протинабрякової та протизапальної терапії.

Базуючись на даних анамнезу захворювання та сімейного анамнезу, а також даних первинного огляду, пацієнтка пройшла комплексне обстеження та консультацію генетика з ревматологом. Постало питання про наявність у пацієнтки синдрому Рандю-Ослера-Вебера, тому був проведений аналіз згідно діагностичними критеріями за Сугасао (Клінічна настанова Французької Асоціації Оториноларингологів від 2016 року). У підсумку пацієнтка мала три позитивних критерії: спонтанний рецидивуючий епістаксис, множинні телеангіоектази, наявність даної патології у сімейному анамнезі (у матері), що дало змогу поставити остаточний діагноз.

Згідно Українського уніфікованого клінічного протоколу лікування носової кровотечі, рекомендується застосування саморозсмоктуючих тампонів, яких на момент встановлення в лікарні не було. Зважаючи на це та гігієнічні норми, було здійснено зміну гемостатичних тампонів на інші та замовлено саморозсмоктуючі фібринові тампони, які через два дні було встановлено.

Після проведеного лікування кровотеча з носа не рецидивувала.

Так як на момент написання даної статті в Україні немає спеціалізованих центрів, що займаються даною патологією, пацієнти з діагнозом СГТ перебувають під наглядом сімейних лікарів, гематологів та отоларингологів. А відсутність спеціалізованої допомоги ускладнює як лікування, так і своєчасну діагностику захворювання. У цьому конкретному випадку жінці за її 76 років не було встановлено діагноз СГТ, що вказує на низький рівень обізнаності про цю патологію. Це, незважаючи на дотри-

мання лікарями встановлених рекомендацій, призвело до того, що носова кровотеча не була належним чином контрольована, як наслідок пацієнтка мала тяжку анемію, яка потребувала двох переливань крові.

Врешті-решт, проведена терапія дозволила успішно зупинити кровотечу і досягти стабільного гемостатичного ефекту, що дозволило виписати пацієнта з лікарні у задовільному стані. Цей випадок підкреслює не тільки важливість своєчасних і ефективних стратегій лікування ускладнень, пов'язаних з СГТ, але й обмеження існуючих протоколів у вирішенні складних випадків, подібних до цього.

Обговорення

Епістаксис – найпоширеніший симптом спадкової геморагічної телеангіоектазії (СГТ), що вражає майже 90% пацієнтів. Поряд з рецидивуючими носовими кровотечами хворі часто мають такі ускладнення як: утворення судинних мальформацій, кровотечі (наприклад шлунково-кишкові кровотечі) та / або порушення кровопостачання різних ділянок тіла, анемії, неврологічні порушення і т. д [1-5]. Тому при діагностиці даних пацієнтів є важливий мультидисциплінарний підхід не лише з генетиком, а і іншими спеціалістами (ревматологи, гастроентерологи, загальні та нейрохірурги, тощо) [6]. Зважаючи на часту наявність АВМ, візуалізаційні дослідження, такі як КТ або МРТ, мають вирішальне значення для їх виявлення, адже АВМ можуть залишатися безсимптомними до пізніх стадій [7].

Якщо повертатися до методів лікування епістаксису, то їх можна поділити на дві категорії: нехірургічні та хірургічні. В рамках нехірургічних методів рекомендують застосовувати саморозсмоктуючі тампони, які в описаному вище клінічному випадку були досить ефективними, препарати, що сприяють гемостазу (наприклад транексамова кислота), талідомід, який є достатньо токсичним, та бевацизумаб, що є досить дорогим та тому малодоступним для пацієнтів [6, 7, 10].

Гормональна терапія показала неоднозначні результати в лікуванні спадкової геморагічної телеангіоектазії (СГТ). Зокрема, такі препарати, як тамоксифен, були оцінені на предмет їхньої ефективності у зменшенні епізодів

кровотеч. Хоча деякі дослідження вказують на статистично значуще зниження тяжкості кровотеч у пацієнтів, які отримують тамоксифен, для повного розуміння довгострокових наслідків та ефективності такої терапії необхідні подальші дослідження [6, 7, 9, 10].

Хірургічні методи такі як фотокоагуляція, електрокоагуляція та плазмова коагуляція, використовуються у випадках середньої та тяжкої форми епістаксису, та можуть бути використані коли консервативні методи неефективні. Інвазивні процедури, як-от септодермопластика або закриття носових ходів (процедура Юнга), призначаються лише у випадках тяжкого рецидивуючого епістаксису. Проте ці методи потребують індивідуального підходу до кожного пацієнта. У цьому випадку використання електрокоагуляції не дало потрібного результату та було не ефективним.

За наявності артеріовенозних мальформацій (АВМ), особливо в критичних ділянках, таких як легені або печінка, своєчасне втручання стає вкрай важливим. Одним з основних методів лікування є емболізація – процедура, яка ефективно блокує кровоносні судини, що живлять АВМ. Блокуючи ці судини, емболізація допомагає запобігти подальшій кровотечі та знижує ризик серйозних ускладнень. Цей підхід особливо корисний у ситуаціях, що загрожують життю, оскільки дозволяє стабілізувати стан пацієнтів, які в іншому випадку могли б зіткнутися зі значними ризиками для здоров'я [10].

Важливість розпізнавання ранніх ознак синдрому Ослера-Вебера-Ренду неможливо переоцінити, особливо у пацієнтів із сімейним анамнезом рецидивуючого епістаксису або АВМ [11, 12]. Мультидисциплінарний підхід, що включає генетичне тестування, візуалізаційні дослідження та різні методи лікування, є ключем до ефективного лікування. Однак неправильний діагноз або запізнїла діагностика можуть мати серйозні наслідки для пацієнтів з СГТ. Наприклад, нерозпізнавання СГТ може призвести до невідповідних стратегій лікування, які не враховують основні судинні мальформації, що призводить до підвищеного ризику тяжких кровотеч. Хронічні епізоди кровотеч також можуть призвести до

значної психосоціальної захворюваності та залізодефіцитної анемії. Більше того, неліковані АВМ можуть розриватися або призводити до парадоксальної емболії, спричиняючи транзиторні ішемічні атаки або інсульт [1, 6].

Медичні працівники повинні зберігати пильність щодо когнітивних упереджень, які можуть призвести до помилкового діагнозу, особливо при розрізненні різних причин епістаксису [3]. Варто зазначити, що СГТ суттєво впливає на якість життя пацієнтів через часті візити до лікаря, тривогу щодо епізодів кровотечі та необхідності коригування способу життя, необхідного для ефективного управління своїм станом. Пацієнти часто потребують постійної підтримки фахівців з різних дисциплін, включаючи генетику, пульмонологію, гастроентерологію та гематологію, щоб комплексно задовольнити їхні складні потреби [6].

Дослідження продовжуються з метою кращого розуміння патофізіології СГТ та вдосконалення протоколів лікування. Нові методи лікування, такі як генна терапія, є перспективними для майбутніх стратегій лікування, спрямованих на виправлення основних генетичних дефектів, а не лише на лікування симптомів [6, 13]. Загалом, підвищення обізнаності медичних працівників щодо клінічних особливостей ВГТ сприятиме своєчасній діагностиці та відповідним втручанням, що в кінцевому підсумку значно покращить результати лікування пацієнтів [14, 15].

Представлений клінічний випадок підкреслює нагальну потребу в подальшій розробці методів лікування та вдосконаленні уніфікованого українського протоколу лікування носових кровотеч. Враховуючи складнощі, пов'язані зі спадковою геморагічною телеангіектазією (СГТ), вкрай важливо підвищити доступність мультидисциплінарних консультацій, забезпечивши ефективну співпрацю фахівців з різних галузей. Чинний протокол може не в повній мірі відповідати на унікальні виклики, з якими стикаються пацієнти з СГТ, особливо при лікуванні рецидивуючих епістаксисів та пов'язаних з ними ускладнень. Удосконалюючи методики лікування та інтегруючи інноваційні підходи, медичні пра-

цівники можуть значно покращити результати лікування пацієнтів.

Крім того, сприяння більшій мобільності спеціалістів сприятиме своєчасному втручанням та наданню комплексної допомоги. Це особливо важливо в екстрених ситуаціях, коли швидкий доступ до фахівців може мати вирішальне значення в лікуванні тяжких кровотеч. Покращена підготовка та обізнаність медичних працівників щодо СГТ може призвести до більш точної діагностики та відповідних стратегій лікування, що в кінцевому підсумку зменшить ризик ускладнень та покращить якість життя постраждалих осіб. Таким чином, постійні зусилля, спрямовані на вдосконалення протоколів лікування, посилення міждисциплінарної співпраці та сприяння мобільності спеціалістів, мають важливе значення для задоволення багатограних потреб пацієнтів з СГТ в Україні.

Висновки

Насамкінець, цей випадок підкреслює нагальну потребу в підвищенні обізнаності про синдром Ослера-Вебера-Ренду серед медичних працівників. Рання діагностика та комплексне лікування мають вирішальне значення для зменшення ризиків, пов'язаних з різними проявами цього розладу. Крім того, існує нагальна потреба у нових дослідницьких ініціативах, спрямованих на пошук інноваційних методів лікування та ефективну інтеграцію цих досягнень в українську систему охорони здоров'я для покращення результатів лікування пацієнтів зі спадковою геморагічною телеангіоектазією (СГТ).

Якщо говорити про методи зупинки носової кровотечі при СГТ, то в даному клінічному випадку нехірургічні методи, такі як застосування тампонів, засобів для зупинки кровотечі (транексамова кислота) виявились достатньо ефективними та разом з профілактичними заходами є ключовими в менеджменті пацієнтами з СГТ. Інші нехірургічні методи є сумнівними.

В свою чергу хірургічні втручання слід розглядати лише у випадках середньої або тяжкої форми епістаксису, при цьому вибір методу залежить від індивідуальних потреб пацієнта і не завжди може дати потрібний

результат, адже, до прикладу, при лікуванні описаної вище пацієнтки дітермія не виявилася ефективною.

Існуючі національні протоколи лікування носових кровотеч є недосконалими щодо СГТ, що підкреслює необхідність їхнього оновлення та розробки детальних рекомендацій для цього захворювання, при чому недоступність деяких важливих препаратів та висока вартість для пацієнтів можуть додатково ускладнювати лікування та забезпечення належної медичної допомоги пацієнтам з СГТ. Враховуючи це подальші дослідження та розробка спеціалізованих протоколів можуть покращити дану ситуацію.

У підсумку для повного менеджменту пацієнтів з СГТ в Україні поточні зусилля мають бути зосереджені на вдосконаленні протоколів лікування, розвитку міждисциплінарної співпраці та сприянні мобільності спеціалістів. Ці стратегії необхідні для того, щоб медичні працівники могли надавати своєчасну та ефективну допомогу, що в кінцевому підсумку покращить якість життя людей, які страждають від цього захворювання.

Фінансування

Дане дослідження не отримало зовнішнього фінансування

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів у зв'язку з цією роботою. Усі представлені дані та висновки є об'єктивними та незалежними від зовнішнього впливу. Дослідження проводилося відповідно до принципів наукової доброчесності.

Згода на публікацію

Згода пацієнта на публікацію матеріалів клінічного випадку була отримана. Всі автори ознайомлені з текстом рукопису та надали згоду на його публікацію.

ORCID ID та внесок авторів

[0009-0008-3101-3011](https://orcid.org/0009-0008-3101-3011) (A, B, D) Roman Romanenko

[0009-0003-3329-5407](https://orcid.org/0009-0003-3329-5407) (B, D) Snizhana Laziuk

[0009-0008-9355-6716](https://orcid.org/0009-0008-9355-6716) (A, E, F) Maksim Tarasenko

[0009-0002-5983-6323](https://orcid.org/0009-0002-5983-6323) (A, D, E) Serhii Dovhych

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

ЛІТЕРАТУРА

1. Baysal M, Demir S, Ümit E, Gürkan, H, Baş V, Gülsaran S, et al. Two novel eng pathogenic variations and genotype-phenotype correlations in hereditary hemorrhagic telangiectasia patients. *Balkan Med J* 2020;37:43-6. <https://doi.org/10.4274/balkanmedj.galenos.2019.2019.7.2>
2. Chitsuthipakorn W, Hoang MP, Kanjanawasee D, Seresirikachorn K, Snidvongs K. Treatments of Epistaxis in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2023;23(12):689-701. <https://doi.org/10.1007/s11882-023-01116-8>
3. Al-Samkari H. How I treat bleeding in hereditary hemorrhagic elangiectasia. *Blood*, 2024;144(9):940-954. <https://doi.org/10.1182/blood.2023021765>
4. Beslow LA, White AJ, Krings T, Hammill AM, Lang SS, Baba A, et al. Current practice: rationale for screening children with hereditary hemorrhagic telangiectasia for brain vascular malformations. *AJNR*. 2024;45(9):1177-1184. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A8195>
5. Floria M, Năfureanu ED, Iov DE, Sîrbu O, Dranga M, Ouatu A, et al. Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia and Arterio-Venous Malformations-From Diagnosis to Therapeutic Challenges. *JCM*. 2022;11(9):2634. <https://doi.org/10.3390/jcm11092634>
6. Al-Samkari H, Eng W. A precision medicine approach to hereditary hemorrhagic telangiectasia and complex vascular anomalies. *JTH*. 2022;20(5):1077–1088. <https://doi.org/10.1111/jth.15715>
7. Faughnan ME, Mager JJ, Hetts SW, Palda VA, Lang-Robertson K, Buscarini E, et al. Second international guidelines for the diagnosis and management of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Annals of Internal Medicine*, 2020;173(12):989-1001. <https://doi.org/10.7326/M20-0630>
8. Al-Samkari H. Systemic antiangiogenic therapies for bleeding in hereditary hemorrhagic telangiectasia: A practical, evidence-based guide for clinicians. *Semin Thromb Hemost* 2022; 48(05): 514-528. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1743467>
9. Powers P, Combs S. Post-Partum Hemorrhage (PPH) as Implicated by Osler-Weber-Rendu Syndrome. *Cureus*. 2023 Aug 12;15(8):e43388. <https://doi.org/10.7759/cureus.43388>
10. Безшапочний СБ, Деева ЮВ, Заболотна ДД, Заболотний ДІ, Зарицька ІС, Косаковський АЛ, et al. Тактика ведення пацієнтів з носовою кровотечею: клінічна настанова, заснована на доказах [Internet]. 2022;67. Available from: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/12/2022_12_15_2273nosova-krovotecha-kn.pdf
11. Araújo-Gomes CF, Virgini-Magalhães CE, Castro LS, Oliveira Rodrigues Neto E, Bezerra AA, Mayan MR, et al. (2024). Pulmonary arteriovenous malformations in rendu-osler-weber syndrome. *J Vasc Bras*. 2024;23:e20230133. <https://doi.org/10.1590/1677-5449.202301332>
12. Azad F, Miranda CJ, Sparacino, GM. Pulmonary arteriovenous malformation in a rare case of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Cureus*. 2022;14(12):e32365. <https://doi.org/10.7759/cureus.32365>
13. Y A, Shabani Z, Dhaliwal JK, Schmidt A, Su H. Recent advances in hereditary hemorrhagic telangiectasia pathogenesis and therapies. <https://doi.org/10.20944/preprints202404.0949.v1>
14. Siddiqui MMA, Hafeez T, Din RU. (2024). Telangiectasias, recurrent epistaxis and a strong family history—a case of Osler-Weber-Rendu syndrome in Pakistan. *J Pak Med Assoc*, 2024;74(4):800-803. <https://doi.org/10.47391/jpma.9577>
15. Pyakurel S, Bohara S, Bhattarai S, Regmi S, Karki S, Adhikari M, et al. Osler- Weber- Rendu syndrome: a case report on a rare vascular malformation presented with lower gastrointestinal bleeding. *Clin Case Rep*, 2023;11(2):e6965. <https://doi.org/10.1002/ccr3.6965>

A case of nosebleeds in Osler-Weber-Rend syndrome

Roman Romanenko¹, Snizhana Lazyuk², Maksym Tarasenko^{1,2}, Serhiy Dovgych^{1,3}

¹ University Clinic of the National Medical University
named after O. O. Bogomolets, Kyiv, Ukraine

² Department of Otorhinolaryngology, National Medical University
named after O. O. Bogomolets, Kyiv, Ukraine

³ KNP "St. Michael's Clinical Hospital of Kyiv", Kyiv, Ukraine

Corresponding Author:

Roman Romanenko

usmyj@nmu.ua

Abstract: hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT), or Osler-Weber-Rend syndrome, is a genetic autosomal dominant disease. The cause of HHT is mutations in genes involved in angiogenesis, primarily *ENG*, *ACVRL1* and *SMAD4*, which leads to vascular dysplasia and, as a result, telangiectasias, recurrent bleeding and arteriovenous malformations. The prevalence of HHT is 1 in 5,000-10,000 people. HHT can occur at any age, and symptoms can vary greatly in different people due to the nature of genetic mutations, which complicates diagnosis. To focus the attention of the medical community on HHT and to promote the development of effective approaches to its diagnosis and therapy of HHT, particularly in the context of epistaxis. The study analyzed the experience of treating a patient with hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT), who presented with complaints of epistaxis. The patient was clinically examined and treated according to the Ukrainian Unified Clinical Protocol for the Treatment of Epistaxis. The following treatments were used: hemostatic tampons, to temporarily stop nasal bleeding due to their ability to quickly absorb blood and create mechanical pressure on the bleeding site; fibrin thread swabs, which were used to improve hemostasis and stimulate the natural blood clotting process; diathermy, as local cauterization of bleeding areas of the nasal mucosa to reduce bleeding; hormonal therapy with dexamethasone, which was used to reduce inflammation and reduce the frequency of bleeding; antifibrinolytic therapy with tranexamic acid, to inhibit fibrinolysis and reduce the risk of recurrent bleeding; and anti-inflammatory therapy with diclofenac, which was prescribed to reduce pain, swelling, and inflammation in patients with complications of nosebleeds. A 76-year-old woman was brought to the otolaryngology department with recurrent epistaxis. The patient was diagnosed with SGT according to the Curacao diagnostic criteria (Clinical guideline of the French Association of Otorhinolaryngologists from 2016) based on clinical data, medical history, and family history. Treatment was carried out using non-surgical methods of treatment and consultation with such doctors as: geneticist, rheumatologist, gastroenterologist. After the therapy, the woman was discharged 2 weeks after admission in a satisfactory condition with recommendations for preventing bleeding.

Conclusion: This case emphasizes the importance of early diagnosis of SHT, an individual approach to treatment and the need to expand the possibilities of SHT treatment in Ukraine.

Keywords: [Telangiectasia](#); [Epistaxis](#); [Arteriovenous Malformations](#); [Angiogenesis](#); [Hemorrhage](#); hereditary hemorrhagic.



Copyright: © 2025 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: 616.831.9-002:616.24-002.5-021:616.98:578.828ВІЛ]-07-085
[https://doi.org/10.32345/USMYJ.2\(154\).2025.17-22](https://doi.org/10.32345/USMYJ.2(154).2025.17-22)

Received: April 15, 2025
Accepted: June 03, 2025

Клінічний випадок гострого менінгоенцефаліту туберкульозної етіології та пневмоцистної пневмонії у ВІЛ-інфікованого пацієнта

Анастасія Галаган¹, Вероніка Хмельницька²

¹ Асистент кафедри інфекційних хвороб Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна

² Студентка медичного факультету №2 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна

Corresponding Author:

Veronika Khmelnytska

veronika18207@gmail.com

Анотація: у статті описується клінічний випадок тяжкого перебігу туберкульозного менінгоенцефаліту та пневмоцистної пневмонії у ВІЛ-інфікованого пацієнта, що перебував на лікуванні у відділенні інфекційної реанімації КНП «Свято-Михайлівська клінічна лікарня м. Києва». З медичного архіву відомо, що туберкульоз легень вперше було виявлено в 2018 році, в 2022 році мав місце рецидив туберкульозу з ураженням Th9-Th10 грудного відділу хребта. Пацієнт отримав повний курс протитуберкульозної терапії. Із 2019 року перебував на антиретровірусній терапії, вірусне навантаження не визначалося, досягнуті цільові рівні CD4⁺ клітин. Метою даної роботи є наголосити на важливості спостереження за ВІЛ-інфікованими, задля попередження та контролю за розвитком ускладнень. Особливість перебігу захворювання полягала у вираженості когнітивних порушень при наявності вогнищевої симптоматики, розвитку дихальної недостатності на тлі пневмоцистної пневмонії, швидкому регресу клінічної картини та позитивній лабораторній динаміці, після призначення лікування. Незважаючи на гарний комплаєнс пацієнта, опортуністичні інфекції можуть погіршувати перебіг основного захворювання, якщо рівень CD4⁺ лімфоцитів знижується нижче 350 кл/мм³.

Ключові слова: антиретровірусна терапія, ВІЛ-інфекція, опортуністичні захворювання, пневмоцистна пневмонія, дихальна недостатність, туберкульоз центральної нервової системи.

Вступ

Туберкульозний менінгоенцефаліт — є найбільш тяжкою формою позалегенового туберкульозу, при якій відбувається специфічне запальне ураження центральної нервової системи. Це захворювання важко діагностувати, оскільки початкові клінічні прояви, як правило, є часто неспецифічними, а менінгеальні симптоми рідко виявляються на ранній стадії хвороби [1].

Патологія має низьку поширеність: 1-5% на 10 млн випадків туберкульозу по всьому світу. Згідно статистичних даних у світі реєструється 12-20 подібних випадків на рік [1].

Смертність є вкрай високою (в середньому, становить 42,12% серед госпіталізованих пацієнтів), особливо у разі відкладеного початку лікування. За різними даними може сягати 80-85% [2].

Мета

Наголосити на важливості дотримання правил антиретровірусної терапії, необхідності амбулаторного спостереження за ВІЛ-інфікованими пацієнтами, задля попередження ускладнень, оскільки опортуністичні інфекції можуть значно погіршувати перебіг основного захворювання.

Матеріали і методи

Проведений аналіз медичної карти стаціонарного хворого та архівної медичної документації пацієнта, який перебував на лікуванні у відділенні реанімації та інтенсивної терапії для інфекційних хворих КНП «Свято-Михайлівська клінічна лікарня м. Києва».

Опис клінічного випадку

02.11.2024 пацієнт В., 1979 року народження, був доставлений бригадою екстреної швидкої медичної допомоги до приймального відділення інфекційного корпусу КНП «Свято-Михайлівська клінічна лікарня м. Києва». На момент огляду, мали місце скарги на підвищення температури тіла до 38,0°C та головний біль. Зі слів дружини, 02.11.2024 пацієнт став дезорієнтований, сонливий та млявий.

З анамнезу хвороби відомо, що захворів приблизно 08.10.2024, коли з'явилися скарги на помірний головний біль, підвищення температури тіла до 37,2-37,4°C. Стан прогресивно погіршувався в наступні дні. Виражений головний біль став причиною звернення до нейрохірурга 29.10.2024. Після дообстеження було прийнято рішення щодо проведення оперативного втручання в ділянці грудного відділу хребта, і 01.11.2024 пацієнт був виписаний із відділення нейрохірургії з наступним діагнозом: Наслідки неспецифічного спондилодисциту Th9-Th10, на тлі ускладненого остеохондрозу, деформуючого спондилоартрозу, спондилозу, остеопорозу грудо-поперекового відділу хребта. Нестабільність грудного відділу хребта з кіфотичною деформацією на рівні Th9-Th10 з субтотальним стенозом на цьому рівні. Компресійна мієлопатія з нижнім парапарезом Fr В/С і вираженим радикальним больовим синдромом Th9 і Th10 з обох боків. Стан після ламінектомії Th6-L2, диссектомія Th9-Th10 з 2-х боків, цементуванням порожнини диска кістковим цементом з

антибіотиком, видалення епідурального абсцесу на рівні Th11-L2. Транспедикулярна фіксація Th6, Th7, Th8-Th11, Th12, L1 системою «NX» (15.07.2020). Неспроможність систем транспедикулярної фіксації «NX» Th6, Th7, Th8-Th11, Th12, L1 (13.06.2024). Лігатурна нориця нижньої третини післяопераційного рубця. Виражений больовий синдром.

02.11.2024 стан хворого знову погіршився, температура тіла підвищилась до 38,0°C, збільшилась інтенсивність головного болю. З анамнезу життя відомо, що з 2011 року пацієнт отримує замісну підтримувальну терапію, оскільки є споживачем ін'єкційних наркотиків (бупренорфін у дозуванні 0,002 г на добу), а із 2019 року антиретровірусну терапію (долутегравір 0,05 г / ламівудин 0,3 г / тенофовір 0,3 г – 1 раз на добу). У 2018 році встановлено діагноз: вперше виявлений туберкульоз легень, дисемінований, ВДТБ Д(-), МБТ (-), Б (-), К (-), Гіст (0), категорія 2, когорта 2. Отримав повний курс протитуберкульозної терапії.

Через 4 роки, у 2022 році, мав місце рецидив туберкульозу з ураженням Th9-Th10 грудного відділу хребта, Д(-), МБТ(0), МГ(0), К(0), Гіст(0), категорія 2, когорта 2. Повторно проходив протитуберкульозну терапію. При ультразвуковому дослідженні (УЗД) легень від 29.11.2024: адгезивний процес у лівій плевральній порожнині з фіброзним нашаруванням у порожнині плеври – вертеброгенний запал у підшкірній клітковині.

При первинному огляді черговим лікарем загальний стан хворого розцінений як важкий. Пацієнт у свідомості, продуктивному контакту доступний обмежено. Дезорієнтований в особистості, часі та просторі. Збуджений, огляду опирається. Шкірні покриви та видимі слизові чисті, блідо-рожеві. Склери звичайного кольору. Грудна клітка рівномірно бере участь в акті дихання, симетрична. Аускультативно над всією поверхнею легень вислуховується бронхіальне дихання, ослаблене в нижній лівій ділянці. Тони серця ритмічні, ослаблені. Відзначається помірна тахікардія. Гемодинаміка стабільна. Живіт симетричний, при пальпації м'який та не болючий, рівномірно бере участь в акті дихання.

Пацієнт консультований неврологом, проте провести повноцінний огляд було неможливо через збудженість та агресивність пацієнта. Активні рухи в кінцівках збережені, оцінити силу не вдалося, так само як рефлекс – хворий активно розмахує та б'ється руками. Ригідність м'язів потилиці сумнівна. Симптом Керніга позитивний з обох сторін. Враховуючи тяжкість стану, пацієнта було госпіталізовано у відділення реанімації та інтенсивної терапії (ВРІТ) для інфекційних хворих КНП «Свято-Михайлівська клінічна лікарня м. Києва».

У рамках першого етапу діагностичного пошуку пацієнту було призначено наступні лабораторні та інструментальні дослідження: загальний та біохімічний аналізи крові, люмбальну пункцію з наступним клінічним, вірусологічним та бактеріологічним дослідженням ліквору. Додатково призначені консультації лікарів-спеціалістів: офтальмолога, отоларинголога та нейрохірурга.

У загальному аналізі крові в день поступлення відмічався помірний лейкоцитоз із зсувом лейкоцитарної формули вліво, анемія легкого ступеня. Біохімічний аналіз крові без виражених патологічних змін. За результатами дослідження ліквору отримано цитоз 420 клітин за рахунок лімфоцитів (98%), також звертали увагу знижена концентрація глюкози на тлі нормального рівня глюкози в крові, та підвищений рівень білка в лікворі.

20.11.2025, після стабілізації загального стану пацієнта, було виконано мультиспіральну комп'ютерну томографію головного мозку та органів грудної порожнини (МСКТ ГМ та ОГП) без внутрішньовенного контрастування. Встановлено наявність лівобічного гідротораксу та непрямих ознак, що вказують на менінгоенцефаліт.

Враховуючи анамнез захворювання та життя, було запідозрено туберкульозну етіологію менінгоенцефаліту. Для підтвердження діагнозу виконано аналіз ліквору методом GeneXpert MTB/RIF. Отримано позитивний результат – MTB (+) RIF (+).

На підставі клініко-анамнестичних даних (ВІЛ-інфекція та туберкульоз хребта в анамнезі), змін в лікворограмі та позитивного

результату методом ПЛР на ДНК мікобактерії туберкульозу в лікворі, був встановлений попередній діагноз: ВІЛ-інфекція, 4 клінічна стадія. Гострий серозний менінгоенцефаліт із залученням базальних відділів головного мозку, туберкульозної етіології.

Після консультації з фтизіатром ТМО «Фтизіатрія» призначена протитуберкульозна терапія у складі бедаквілін 0,4 г / деламаїд 0,2 г/ клофазимін 0,1 г / циклосерин 0,75 г плюс додатково з профілактичною метою комбінацію триметоприм / сульфаметоксазол у дозуванні 0,016/0,8 г на добу 3 рази на тиждень.

07.11.2024 спостерігався стан з вираженою позитивною динамікою. У пацієнта регресувала вогнищева неврологічна симптоматика та зменшилися прояви інтоксикації. У загально-клінічному аналізі ліквору спостерігалось зменшення цитозу до 129 клітин (95% лімфоцити). До лікування було також додано левофлоксацин 2,0 г 1 раз на добу за рекомендацією фтизіатра.

12.11.2024 було отримано результати аналізу на рівень вірусного навантаження ВІЛ – 20 копій/мкл та рівень CD4⁺ лімфоцитів – 204 кл/мм³. Зі слів дружини, на догоспітальному етапі (початок 2024 року) рівень CD4⁺ лімфоцитів складав 480 кл/мм³. Також інфекціоністом Київського міського центру профілактики та боротьби зі СНІДом, де спостерігався пацієнт, було зазначено, що відповідно до рівня вірусного навантаження має місце висока прихильність до АРВ-терапії та хворий прийом препаратів не припиняв.

22.11.2024 загальний стан різко погіршився за рахунок прогресування проявів дихальної недостатності. Відзначено зниження рівня сатурації (SpO₂) до 86-88% при диханні атмосферним повітрям та 93% при інсуфляції зволеним киснем через лицьову маску зі швидкістю 8 л/хв. Також реєструвалося підвищення температури тіла в межах до 38,0°C. На тлі цього, відзначено погіршення неврологічної симптоматики у вигляді потьмарення свідомості, сонливості, періодичного психомоторного збудження пацієнта. За результатами загального аналізу крові відзначено помірне наростання лейкоцитозу (14,12x10⁹/л),

а рентгенографії ОГП – рентгенологічні ознаки лівобічної полісегментарної субтотальної пневмонії (представлено на рис. 1).

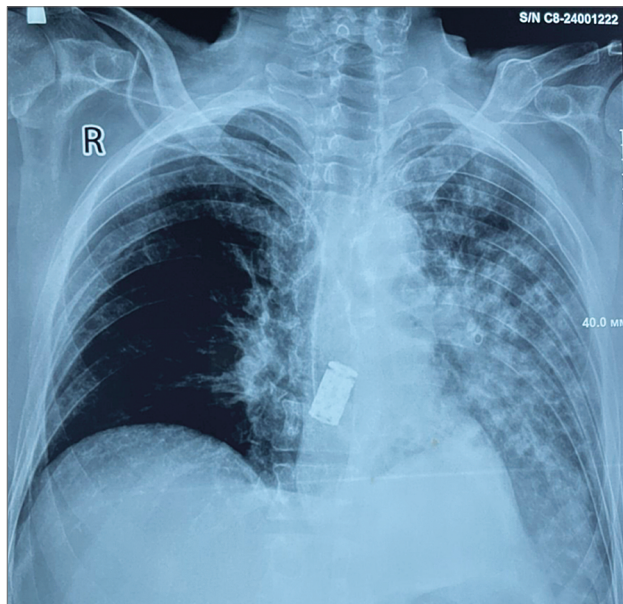


Рис. 1. Рентгенографія органів грудної клітини з ознаками полісегментарної субтотальної лівобічної пневмонії

Пацієнт повторно в режимі телемедицини консультований лікарями ТМО «Фтизіатрія», які виключили можливість реактивації легеневого туберкульозу. Згідно консультації інфекціоніста Київського міського центру профілактики та боротьби зі СНІДом, найбільш ймовірною причиною погіршення стану пацієнта є пневмонія, асоційована з *Pneumocystis jirovecii*, на тлі зниження рівня $CD4^+$ лімфоцитів. У лікуванні було відкориговано дозування триметоприму / сульфаметоксазолу – 0,24 / 0,12 г 3 рази на добу протягом 21 дня з наступним переходом на 0,16 / 0,08 г 1 раз на добу, доки кількість $CD4^+$ лімфоцитів не досягне 350 кл/мм³.

Станом на 28.11.2024, після корекції етіотропної терапії, регресували прояви дихальної недостатності, SpO_2 реєструвалась в межах 92-95% при диханні атмосферним повітрям. Нормалізувалась температура тіла. На рентгенографії ОГП від 18.12.2024 визначалася позитивна рентгенологічна динаміка. У неврологічному статусі регресувала вогнищева симптоматика (птоз, диплопія), інтенсивність головного болю зменшилась.

За результатами загально-клінічного дослідження ліквору від 27.11.2024, отримано зниження цитозу до 26 клітин (75% лімфоцити, 25% нейтрофіли).

31.12.2024 пацієнт був виписаний зі стаціонару з клінічним та лабораторним одужанням для подальшого амбулаторного лікування під наглядом лікуючого нейрохірурга, інфекціоніста Київського міського центру профілактики та боротьби зі СНІДом та фтизіатра.

Прогноз: згідно результатів дослідження Wang, L., Gu, Z., Chen, X. та співавторів, загальна смертність через віддалені наслідки захворювання становить 23% через 3 місяці та 25% через 12 місяців після встановлення діагнозу [3]. Віддалена смертність, як правило, також пов'язана із хворобами, спричиненими інфекційними агентами.

Обговорення

Приблизно за рік до початку поточного захворювання, у пацієнта рівень $CD4^+$ лімфоцитів становив 480 кл/мм³, вірусне навантаження ВІЛ – 20 копій/мкл. На тлі призначеної інтенсивної протитуберкульозної терапії, у зв'язку із розвитком туберкульозного менінгоенцефаліту, рівень $CD4^+$ лімфоцитів знизився до 204 кл/мм³, що стало причиною розвитку опортуністичної інфекції у вигляді пневмоцистної пневмонії, яка погіршила перебіг захворювання.

Зміни на рентгенографії ОГП від 22.11.2024 були розцінені як ознаки пневмонії, спричиненої *Pneumocystis jirovecii*, враховуючи анамнез захворювання (позитивний ВІЛ-статус), клінічні дані на момент огляду (різке зниження SpO_2 до 81-83%, виражену інтоксикацію). Ймовірність реактивації туберкульозу легень була виключена при консультації з фтизіатром, враховуючи що пацієнт на момент погіршення стану отримував протитуберкульозну терапію в повному обсязі. Після корекції дози триметоприму / сульфаметоксазолу явища дихальної недостатності поступово регресували, визначалася позитивна рентгенологічна динаміка.

Незважаючи на прихильність до антиретровірусної терапії, повністю нівелювати ризик виникнення опортуністичних інфекцій неможливо.

Проте, враховуючи ймовірність наявності важких комбінованих інфекцій, як у наведеному клінічному випадку, саме комплаєнс та своєчасне призначення коректного лікування, відіграли вирішальну роль в покращенні прогнозу та запобіганні летального випадку.

Висновки

Таким чином, можна окреслити основні висновки по даному клінічному випадку:

1. Комплаєнс пацієнта, хворого на ВІЛ-інфекцію, є критичним для покращення прогнозів перебігу захворювання. Недотримання правил АРВ-терапії різко підвищує відсоток смертності через можливість розвитку тяжких вторинних ускладнень (таких як, наприклад, позалегеновий туберкульоз, пневмоцистна пневмонія).

2. Гострий серозний менінгоенцефаліт туберкульозної етіології вимагає мультидисциплінарного підходу до діагностики та лікування. Принципово важливим є своєчасне обстеження та призначення ефективної протитуберкульозної терапії якнайшвидше після встановлення діагнозу.

3. Амбулаторне спостереження за пацієнтом, хворим на ВІЛ-інфекцію, є необхідним для раннього виявлення погіршення стану і контролю за рівнем CD4+ лімфоцитів та рівнем вірусного навантаження.

Фінансування

Дане дослідження не має зовнішніх джерел фінансування.

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність в даній статті конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості.

Згода на публікацію

Автори отримали згоду на публікацію від пацієнта, чий клінічний випадок захворювання описаний у даній статті.

ORCID ID та внесок авторів:

[0009-0002-2857-5968](https://orcid.org/0009-0002-2857-5968) (A, B, C, D, E, F)

Anastasiia Halahan

[0009-0009-7825-6536](https://orcid.org/0009-0009-7825-6536) (A, B, C, D, E, F)

Veronika Khmelnytska

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.

ЛІТЕРАТУРА

1. He, R. L., Liu, Y., Tan, Q., & Wang, L. (2023). The rare manifestations in tuberculous meningoencephalitis: a review of available literature. *Annals of medicine*, 55(1), 342–347. <https://doi.org/10.1080/07853890.2022.2164348>
2. Navarro-Flores, A., Fernandez-Chinguel, J. E., Pacheco-Barrios, N., Soriano-Moreno, D. R., & Pacheco-Barrios, K. (2022). Global morbidity and mortality of central nervous system tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of neurology*, 269(7), 3482–3494. <https://doi.org/10.1007/s00415-022-11052-8>
3. Wang, L., Gu, Z., Chen, X., Yu, X., & Meng, X. (2024). Analysis of risk factors for long-term mortality in patients with stage II and III tuberculous meningitis. *BMC infectious diseases*, 24(1), 656. <https://doi.org/10.1186/s12879-024-09561-0>

A clinical case of acute meningoencephalitis of tuberculosis etiology and pneumocystis pneumonia in an HIV-infected patient

Anastasiia Halahan¹, Veronika Khmelnytska²

¹ Assistant, Department of Infectious diseases, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

² Student of the Medical faculty №2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Corresponding Author:

Veronika Khmelnytska

veronika18207@gmail.com

Abstract: *this article describes a clinical case of severe tuberculosis meningoencephalitis and Pneumocystis pneumonia in an HIV-infected patient who was treated in the infectious disease intensive care unit of the "St. Michael's Clinical Hospital" in Kyiv. According to medical records, pulmonary tuberculosis was first diagnosed in 2018, with a recurrence in 2022 affecting the Th9-Th10 thoracic spine. The patient completed a full course of anti-tuberculosis therapy. Since 2019, he had been on antiretroviral therapy, with undetectable viral load and target CD4⁺ cell levels achieved. The aim of this study is to emphasize the importance of monitoring HIV-infected patients to prevent and control complications. The uniqueness of this case lies in the presence of cognitive impairment along with focal neurological symptoms, the development of respiratory failure due to Pneumocystis pneumonia, and the rapid regression of clinical manifestations with positive laboratory dynamics following treatment initiation. Despite the patient's good adherence to therapy, opportunistic infections can still worsen the course of the underlying disease if CD4⁺ lymphocyte count drop below 350 cells/mm³.*

Keywords: [AIDS-Related Opportunistic Infections](#); [Infectious Disease](#); [Pulmonary Tuberculosis](#); [HIV](#); [Respiratory Insufficiency](#); tuberculosis central nervous system, antiretroviral therapy, pneumonia pneumocystis.



Copyright: © 2025 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: 616.61-022.258-06:616.14-005.6-07
[https://doi.org/10.32345/USMYJ.2\(154\).2025.23-29](https://doi.org/10.32345/USMYJ.2(154).2025.23-29)

Received: April 15, 2025
Accepted: June 16, 2025

A clinical case of thrombotic syndrome in a patient with chronic kidney disease in the terminal stage

Oleksandra Rudenko¹, Olena Karpenko², Igor Paliienko³, Victoria, Yerokhovich⁴

¹ student of the I Faculty of Medicine of the Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

² PhD, Associate Professor of the Department of Nephrology and Urology of the Postgraduate Education Institute of the Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

³ assistant professor, graduate student of the Department of Endocrinology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

⁴ MD, Professor of the Department of Propedeutics of Internal Medicine №2 of the Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Corresponding Author:

Oleksandra Rudenko

churochkaruleksa@gmail.com

Abstract: *thrombotic syndrome is a frequent problem in patients with kidney damage, especially in the terminal stage, when the issue of vascular access for the hemodialysis procedure is extremely relevant. The clinical case presented by us with repeated thrombosis of an arteriovenous fistula demonstrates the algorithm of diagnostic search for the causes of thrombotic syndrome. The purpose of the work is to draw the attention of doctors to modern diagnostic tests for thrombotic syndrome with the help of genetic tests, to report a clinical case of vascular access thrombosis in a patient with chronic kidney disease in the terminal stage against the background of a combination of mutations in the genes of the hemostasis system and an increase in blood homocysteine.*

Key words: [Chronic Kidney Disease](#); [Thrombosis](#); [Hyperhomocysteinemia](#); [Hemodialysis](#); genetic analysis.

Introduction

A patient with chronic kidney disease (CKD) may have a hemostasis disorder in the form of both thrombosis and bleeding [1, 2, 3]. Thrombotic syndrome is an actual problem in nephrological patients, especially in the terminal stage of renal failure, when vascular access is required for hemodialysis [3]. In the management of such patients, there are many complications from the cardiovascular system, including thrombosis of the arteriovenous fistula. Frequent

venipunctures, blood thickening due to the ultrafiltration process, the use of erythropoietins, endothelial dysfunction, thrombocytopathies, coagulopathy, blood pressure instability, and others stand out among the causes of thrombotic syndrome in a patient treated with hemodialysis [3, 4]. Recently, the attention of researchers has been focused on other factors of thrombotic syndrome, such as blood homocysteine, deficiency of plasma coagulation factors, imbalance of tissue plasminogen activators and

genetic factors of thrombophilia [2, 4, 5, 6, 7, 8, 9].

Homocysteine is an amino acid formed by a cascade of biochemical transformations from methionine (Scheme 1), and serum total homocysteine levels are affected by the presence or absence of vitamins B6 and B12 and folic acid. Hyperhomocysteinemia is an independent risk factor for many diseases, including thrombosis [5, 7, 8, 9, 10].

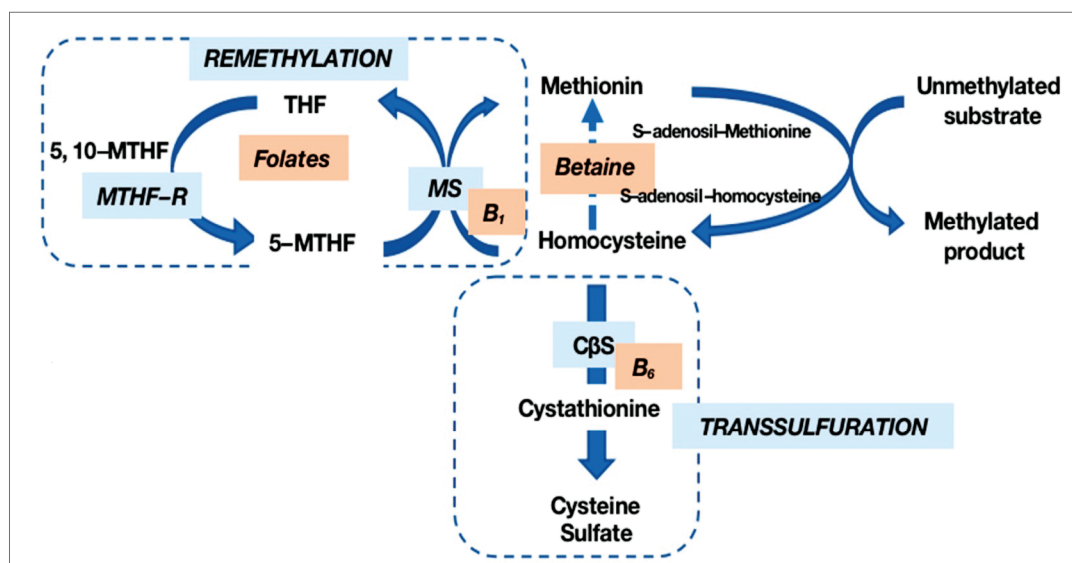
In the case of tactics and diagnostic search for thrombotic syndrome, ultrasonography of vessels, coagulogram parameters, platelet indicators, determination of D-dimer are often used in the doctor's practice. In a patient with CKD, the cause of thrombosis can be a complex of risk factors, and often they remain undefined, and only the fact of vascular thrombosis is determined. We offer consideration of a clinical case of stages of diagnostic search for thrombotic syndrome in a patient with CKD. The patient gave written informed consent for the publication of the results of his examination.

The purpose of the work is to report a clinical case of thrombosis of a vascular access in a patient with chronic kidney disease in the terminal stage against the background of a combination of mutations in the genes of the hemostasis system and an increase in blood homocysteine.

Clinical case

Patient S., 36 years old, diagnosed with stage 5 CKD, hemodialysis sessions since 2022. During the first 6 months, there were 2 episodes of arteriovenous fistula thrombosis with the need for re-forming a new vascular access. The first episode of thrombosis occurred at the pre-dialysis stage of planned preparation for renal replacement therapy methods – the patient developed an arteriovenous fistula thrombosis on the 5th day of the postoperative period (formation of an arteriovenous fistula in the lower part of the left forearm). Arteriovenous fistula revision and thrombectomy were performed. The second episode of thrombosis occurred 5 months after the initiation of dialysis therapy (hemodialysis sessions – 3 times a week for 4 hours on a standard dose of heparin). Repeated operation of foaming of the arteriovenous fistula in the middle third of the forearm was performed. In the anamnesis, at the age of 12, he suffered from hemorrhagic vasculitis after angina with damage to the skin, joints, and kidneys. According to the extract from the children's hospital of the rheumatology department, it is described as a severe form with the use of glucocorticosteroids.

Taking into account episodes of thrombosis and vasculitis in the anamnesis, a thorough comprehensive examination of the patient



Scheme 1. Homocysteine (Hcy) metabolism. Hcy is remethylated into methionine (Met) by methionine synthase (MS) in the presence of vitamin B12 and folates; transsulfuration by cystathionine-β-synthase (CβS), whose cofactor is vitamin B6, allows Hcy to be transformed into cysteine (Cy) and then into sulfate. MTHF-R: methylenetetrahydrofolate reductase.

was carried out in order to find the cause of thrombophilia – verification of the variant of systemic vasculitis, verification of the presence of antiphospholipid syndrome and a thorough analysis of the state of the hemostasis system in the following chronology. At the first step, general clinical research methods (coagulological blood test, D-dimer, platelet count). Coagulation of blood provides us with information about

the state of plasma hemostasis, the tendency to thrombosis or bleeding (Figure 1), but does not indicate the cause of thrombosis.

At the second step, taking into account the anamnesis, verification of systemic vasculitis and antiphospholipid syndrome was carried out (determination of antineutrophil antibodies – Ig G to myeloperoxidase and Ig G to proteinase-3, diagnostic panels of indicators of antiphospholipid

Coagulogram

31.08.2022 11:56

Investigation	Result	Unit	Reference value
Prothrombin Time (PT)	15.9	sec	9-14.6
Quick-type PT (%)	70.7	sec	70-130
Activated Partial Thromboplastine Time (APTT)	24	sec	23.2-35.2
Thrombin Time (TT)	19.1	sec.	15.6-22.2
Fibrinogen (FIB)	2.51	g/l	2-4
International Normalized Ratio (INR)	1.26	U	0.8-1.2
D-Dimer	0.282	mkg/ml	0-0.5

Figure 1. Coagulogram of the patient.

Акредитація згідно ДСТУ EN ISO 15189:2015 (EN ISO 15189:2012, IDT)		Результати досліджень	
Дата замовлення:	27.03.2023 07:19	Оформлено:	у відділенні
Клієнт:			
Дата народження:	1987	Вік:	35 Y
		Стать:	Чоловіча
Показник	Результат	Од.	Референтний інтервал
Пакет №5.10 (Системні васкуліти - ANCA)			
Індикатор зони підвищеної уваги			
Мієлопероксидаза (MPO), антитіла IgG	< 2	Од/мл	<20.0 - негативний результат ≥20.0 - позитивний результат Метод: Імуноферментний аналіз (ІФА, ELISA) Реагенти: Euroimmun (Німеччина) Аналізатор: EUROIMMUN Analyzer I (Німеччина)
Протеїназа 3 (PR3), антитіла IgG	< 2	Од/мл	<20.0 - негативний результат ≥20.0 - позитивний результат Метод: Імуноферментний аналіз (ІФА, ELISA) Реагенти: Euroimmun (Німеччина) Аналізатор: EUROIMMUN Analyzer I (Німеччина)
Базальна мембрана гломерулярного апарату (GBM), антитіла IgG	< 2	Од/мл	<20.0 - негативний результат ≥20.0 - позитивний результат Метод: Імуноферментний аналіз (ІФА, ELISA) Реагенти: Euroimmun (Німеччина) Аналізатор: EUROIMMUN Analyzer I (Німеччина)

Indicator	Result	Unit	Reference value
Myeloperoxidase (MPO), antibodies IgG	<2	U/ml	<20.0 – negative ≥20.0 – positive
Proteinase 3 (PR3), antibodies IgG	<2	U/ml	
Glomerular basement membrane (GBM), antibodies IgG	<2	U/ml	

Figure 2. Verification of systemic vasculitis.

syndrome – lupus anticoagulant, IgM and IgG antibodies to cardiolipin, IgG antibodies to β 2-glycoprotein). Since the patient was diagnosed with hemorrhagic vasculitis in childhood, a study of proteinase 3 and myeloperoxidase titers in the blood was conducted, as classic laboratory criteria for the classification of systemic ANCA-associated vasculitis [11], which did not reveal any deviations from the norm (Fig. 2).

The next step of the diagnostic search was to assess the probability of antiphospholipid

syndrome as the cause of recurrent thrombosis. An increase in the level of lupus anticoagulant in the blood (Fig. 3) is considered, according to the classification criteria of antiphospholipid syndrome (2023), as one of the entry criteria for this disease [12], however, the patient did not have enough other criteria to confirm the specified pathology.

At the next stage of the diagnostic search, the patient was assigned to determine the blood homocysteine level and genetic analysis of

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Пацієнт:		Лаб. № замовлення		
Дата народж.	1987	Код замовлення:		-
Стать:	Чоловіча	Дата замовлення:		01.06.2023 7:39
Коментарі:				
Назва дослідження	Результат	Одиниці вимірювання	Референтні значення	Коментарі
Комплекс №28 "Діагностика антифосфоліпідного синдрому"				
Вовчуковий антикоагулянт Первинна проба: венозна кров	1.232*		< 1.2	
Вовчуковий антикоагулянт підтверджуючий тест	1.121			
Нормалізоване ВА співвідношення	1.099 Вовчуковий антикоагулянт негативний		< 1.2	<1,2 негативний 1,2 - 1,5 слабо позитивний 1,5 - 2,0 помірно позитивний >2,0 високо позитивний
Антитіла до кардіоліпіну IgM Первинна проба: венозна кров Метод ELIA	1.3 негативний	MPL-U/ml	< 10	<10 негативний 10-40 сумнівний >40 позитивний
Антитіла до кардіоліпіну IgG Первинна проба: венозна кров Метод ELIA	2.7 негативний	GPL-U/ml	< 10	<10 негативний 10-40 сумнівний >40 позитивний
Антитіла до B2-глікопротеїну IgG Первинна проба: венозна кров Метод ELIA	4.0 негативний	U/ml	< 7	<7 негативний 7-10 сумнівний >10 позитивний

Indicator	Result	Unit	Reference value	Comment
Lupus anticoagulant (primary sample – venous blood)	1.232		<1.2	<1.2 – negative 1.2-1.5 – weakly positive 1.5-2.0 – moderately positive >2.0 – highly positive
Lupus anticoagulant (confirmatory test)	1.121		<1.2	
Normalized LA ratio	1.099		<1.2	
Antibodies to cardiolipin IgM (primary sample – venous blood)	1.3	MPL-U/ml	<10	<10 – negative 10-40 – uncertain >40 – positive
Antibodies to cardiolipin IgG (primary sample – venous blood)	2.7	GPL-U/ml	<10	<10 – negative 10-40 – uncertain >40 – positive
Antibodies to β2-glycoprotein IgG (primary sample – venous blood)	4.0	U/ml	<7	<7 – negative 7-10 – uncertain >10 – positive

Figure 3. diagnostic of antiphospholipid syndrome.

Indicator	Mutation (absent/ discovered)	Comment
Gen F2-prothrombin (20210 G>A) factor II of blood clotting	absent	Absence of mutation – normal Heterozygous carrier – risk factor Homozygous carrier – risk factor
Gen F5(1691 G>A) factor V of blood clotting	absent	
Gen F7(10976 G>A) factor VII of blood clotting	absent	
Gen F13 A1 (103 G>T) factor XIII of blood clotting	discovered (heterozygous carrier)	
Gen FGB-Fibrinogen (455 G>A) фактор I blood clotting	discovered (heterozygous carrier)	
Gen GP1 BA (482 C>T) platelet glycoprotein 1b	absent	
Gen Serpin1 PAI-1 (675 5G>4G) tissue plasminogen activator antagonist	discovered (homozygous carrier)	
Ген ITGB3-b-інтегрин(1565 C>T) platelet fibrinogen receptor	absent	

Figure 4. Diagnostic genetic analysis of mutations in the genes of the hemostasis system.

mutations in the genes of the hemostasis system. An increase in the level of homocysteine – 34,4 $\mu\text{mol/l}$ found in the patient can be considered as a significant factor that increases the risk of thrombosis. Genetic analysis of mutations in genes of plasma coagulation factors (Fig. 4) revealed gene polymorphisms: F13A1 (103G>A) (factor XIII of blood coagulation – heterozygous carrier), FGB-fibrinogen (455G>A) (factor I of blood coagulation – heterozygous carrier), Serpin1(PAI-1) (675 5G>4G) (antagonist of tissue activator plasminogen – homozygous carrier).

In the correction of hyperhomocysteinemia folate therapy which was prescribed to the patient, is of leading importance [13]. At the same time during this therapy repeated thrombosis was not observed.

Discussion and Conclusions

This clinical case is of great practical importance due to the fact that in the majority of cases of thrombophilia, the causes of the disease remain undiagnosed and worsen the patient's prognosis. Given the high frequency of coagulopathy in a patient with CKD, a diagnostic algorithm for finding the level of damage to the hemostasis system in thrombophilia is necessary: platelet parameters, coagulogram, D-dimer, systemic vasculitis panel, antiphospholipid syndrome panel, homocysteine, genetic analysis of hemostasis system gene mutations. In addition to routine methods of research, today methods of

genetic research of gene mutations responsible for a certain defect in various links of the hemostasis system have become available. Examinations do not allow to definitively determine the role of certain factors of thrombophilia in the occurrence of thrombosis in this patient, however, the available possibilities of therapeutic interventions in such patients still allow, in some cases, targeted correction of hemocoagulation disorders. In the described case long-term follow-up is required regarding the effectiveness of folates in the prevention of thrombosis.

Conflicts of interest

Authors have no conflict of interest to declare.

Consent to publication

All authors have read and approved the final version of the manuscript. All authors have agreed to publish this manuscript.

ORCID ID and authors contribution

Anushka Nitin Repale

[0009-0004-3132-4689](https://orcid.org/0009-0004-3132-4689) (A,B,D) Olexandra Rudenko

[0000-0001-8952-8482](https://orcid.org/0000-0001-8952-8482) (C,E,F) Olena Karpenko,

[0000-0002-9800-9796](https://orcid.org/0000-0002-9800-9796) (A,B,D) Viktoriia Yerokhovych

[0000-0001-9939-7316](https://orcid.org/0000-0001-9939-7316) (C,E,F) Igor Paliienko

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

- 1) Grupp C, Troche-Polzien Stock IJ, Bramlage C, Müller G A, Koziol M (2019) Thrombophilic risk factors in hemodialysis: Association with early vascular access occlusion and patient survival in long-term follow-up. PLOS ONE. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0222102>
- 2) Палієнко І.А., Карпенко О.В., Красюк І.В., Кравчук А.Д., Миколаєнко Ю.В., Руденко О.А. Гіпергомоцистеїнемія – ризик-фактор судинних ускладнень у хворих на хронічну хворобу нирок Нирки (Kidneys). 2024; №1(том 13). С.68-71. <https://doi.org/10.22141/2307-1257.13.1.2024.443>
- 3) Zhang Y, Yi J, Zhang R , Peng Y , Dong J , Sha L (2022) Risk Factors for Arteriovenous Fistula Thrombus Development: A Systematic Review and Meta-Analysis. Kidney Blood Press Res <https://doi.org/10.1159/000526768>
- 4) Fekih-Mrissa N, Sayeh A, Baffoun A, Beji M, Mrad M, Hmida J, Nsiri B (2016) Association Between Thrombophilic Gene Mutations and the Risk of Vascular Access Thrombosis in Hemodialysis Patients. Therapeutic Apheresis and Dialysis <https://doi.org/10.1111/1744-9987.12379>
- 5) Hyperhomocysteinemia as an Independent Risk Factor for Coronary Heart Disease. Comparison with Conventional Risk Factors. Muzaffar R., Khan M. A., Mushtaq M. H., Nasir M., Khan A. I. ul Haq, J. Muhammad Braz. J. Biol. 2023, 83 <https://doi.org/10.1590/1519-6984.249104>
- 6) Hyperhomocysteinemia in Adult Patients: A Treatable Metabolic Condition González-Lamuño D., Arrieta-Blanco F. J., Fuentes E. D., Forga-Visa M. T., Morales-Conejo M., Peña-Quintana L., Vitoria-Miñana I. Nutrients. 2024; 16(1): 135 [doi: 10.3390/nu16010135](https://doi.org/10.3390/nu16010135)
- 7) Homocysteine as a predictor and prognostic marker of atherosclerotic cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. Habib S.S., Al-khlaiwi T., Almushawah A., Alsomali A., Habib S.A. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2023; 27 (18): 8598-8608 DOI: [10.26355/eurrev_202309_33784](https://doi.org/10.26355/eurrev_202309_33784)
- 8) Association of hyperhomocysteinemia and chronic kidney disease in the general population: a systematic review and meta-analysis. Chen W., Feng J., Ji P., Liu Y., Wan H., Zhang J. BMC Nephrology (2023) 24:247 <https://doi.org/10.1186/s12882-023-03295-y>
- 9) Plasma Homocysteine Levels and Cardiovascular Events in Patients With End-Stage Renal Disease: A Systematic Review. AlSolami A.A., Almalki A.A., Alhedyan S.Y., Alghamdi A., Alzahrani S.M., Dause W.R., Hamdi F.A., Howladar M.T., Ibrahim I.A. Cureus. 2023 Jun; 15(6): e40357. doi: 10.7759/cureus.40357
- 10) Arterial thrombosis triggered by methotrexate-induced hyperhomocysteinemia in a systemic lupus erythematosus patient with antiphospholipid antibodies Schiavi C., Marri L., Negrini S. Thromb J. 2023; 21: 113. doi: 10.1186/s12959-023-00557-5
- 11) Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer J H et al.(2022) EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. Ann Rheum Dis [http://dx.doi.org/10.1136/ard-2022-223764](https://doi.org/10.1136/ard-2022-223764)
- 12) Barbhuiya M, Zuily S, Naden R et al (2023) 2023 ACR/EULAR Antiphospholipid Syndrome Classification Criteria. Arthritis Rheumatol. <https://doi.org/10.1002/art.42624>
- 13) Kaye AD, Jeha G M., Pham A D et al. (2020) Folic Acid Supplementation in Patients with Elevated Homocysteine Levels. Advances in Therapy. <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01474-z>

Тромботичний синдром у пацієнта на хронічну хворобу нирок в термінальній стадії: клінічний випадок

Олександра Руденко¹, Олена Карпенко², Ігор Палієнко³, Вікторія Єрохович⁴

¹ студентка І медичного факультету , Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна.

² к.мед.н., доцент кафедри нефрології та урології Інституту післядипломної освіти, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна.

³ асистент кафедри ендокринології , Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна.

⁴ д.мед.н., професор кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №2, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна.

Corresponding Author:

Oleksandra Rudenko

churochkaruleksa@gmail.com

***Анотація.** Тромботичний синдром є частою проблемою у пацієнтів з ураженням нирок особливо в термінальній стадії коли питання судинного доступу для проведення процедури гемодіалізу є надзвичайно актуальним. Представлений нами клінічний випадок з повторним тромбозом артеріовенозної фістули демонструє алгоритм діагностичного пошуку причин тромботичного синдрому. Мета роботи – привернути увагу медиків до сучасних діагностичних тестів тромботичного синдрому за допомогою генетичних тестів, повідомити про клінічний випадок тромбозу судинного доступу у хворого на хронічну хворобу нирок в термінальній стадії на тлі поєднання генних мутацій системи гемостазу та підвищення гомоцистеїну крові.*

Ключові слова: хронічна хвороба нирок, тромбоз, гіпергомоцистеїнемія, генетичний аналіз.



Copyright: © 2025 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: 617.7-007.681-06:617.753.2-07:681.784.41:004

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.2\(154\).2025.30-34](https://doi.org/10.32345/USMYJ.2(154).2025.30-34)

Received: April 15, 2025

Accepted: June 12, 2025

Нетиповий випадок нормотензивної глаукоми

Аліна Ковальова¹, Ірина Рижова²¹ Студентка, Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, м.Київ, Україна² Доцент, кафедра офтальмології, Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, м.Київ, Україна

Corresponding Author:

Alina Kovalova

E-mail: alinkakovalova735@gmail.com

Анотація: клінічний випадок нормотензивної глаукоми у пацієнтки почав розвиватись у доволі ранньому віці (30 років) та нетипово – випадінням центральних зон поля зору, що не є характерною ознакою глаукоми. Зміни з боку периметрії спостерігались спочатку лише на лівому оці, що поступово прогресували протягом 20-ти років. Центральна абсолютна скотома також виникла на правому оці за останні 2 роки. Пацієнтці було проведено офтальмологічне обстеження (візометрія, комп'ютерна периметрія, добова тонометрія, гоніоскопія, офтальмоскопія, оптична когерентна томографія та електрофізіологічне дослідження) та діагностовано первинну відкритокутову ІІІ глаукому нормального тиску. Особливість даного випадку полягає в складності постановки діагнозу глаукома за рахунок невідповідності певних діагностичних критеріїв.

Ключові слова: нормотензивна глаукома, добовий моніторинг, комп'ютерна периметрія, офтальмоскопія, міопія.

Вступ

Глаукома є однією з ведучих причин необоротної сліпоти. Її поширеність має тенденцію зросту та вражає людей більш молодого віку. [1] Нормотензивна глаукома – патологія очей, при якій значення внутрішньоочно-го тиску (ВОТ) постійно перебувають у межах статистично нормального діапазону (до 21 мм рт.ст.), а також характеризується звуженням полів зору та нейропатією зорового нерва. [2] Нормотензивну глаукому діагностують у 30–40% пацієнтів із глаукомою, при чому ВОТ у пацієнтів з даною патологією коливається протягом дня і ночі по різним закономірностям та у більшості досягає піку в нічний час. [3]

Мета

Встановити діагноз нормотензивної глаукоми у пацієнтки з ускладненою міопією високого ступеня та нетиповими змінами поля зору.

Опис клінічного випадку

Жінка М., 50 років звернулася в офтальмологічне відділення КНП Свято-Михайлівської клінічної лікарні м. Києва зі скаргами на центральне випадіння полів зору, дуже низький зір обох очей та поганий зір в сутінках. При зборі анамнезу захворювання пацієнтка зауважила, що мала міопію високого ступеня на обох очах (-7,0D sph) з дитинства, з корекцією бачила добре. З 28-ми років з'явилися скарги на затуманювання об'єктів, пляму

перед лівим оком. В 30 років (2004 р.) було проведено першу периметрію, за даними якої на лівому оці діагностована абсолютна центральна скотома, а на правому – змін поля зору не виявлено (Рис. 1).

Тонометрія при цьому була в межах норми, ВОТ правого ока становив 16 мм.рт.ст., лівого – 18 мм.рт.ст.. Додатково хвора була обстежена у невролога, призначено МРТ головного мозку, доплерографію судин голови та ший, змін не виявлено. Обстежувалася та лікувалася в офтальмолога в декількох медичних закладах України. За останні кілька років відмітила прогресивне зниження зору на лівому оці, 2 роки тому – різко знизився зір

і на правому оці та випали центральні зони поля зору.

Під час обстеження в офтальмологічному відділенні було проведено візометрію, авто-рефрактометрію, пневмотонометрію, біомікроскопію, комп'ютерну периметрію, гоніоскопію, офтальмоскопію, оптичну когерентну томографію та електрофізіологічне дослідження. Гострота зору пацієнтки на момент огляду становила: Vis OD = 0.01 (зі sph-7.0D = 0.02); VisOS = 0.02 (зі sph-7.0D = 0.04). ВОТ OD становив 14 мм.рт.ст, ВОТ OS- 15 мм.рт.ст.. Був проведений добовий моніторинг: коливання ВОТ правого ока становило 15-20 мм.рт.ст., лівого – 15-21 мм.рт.ст. (Рис.2).

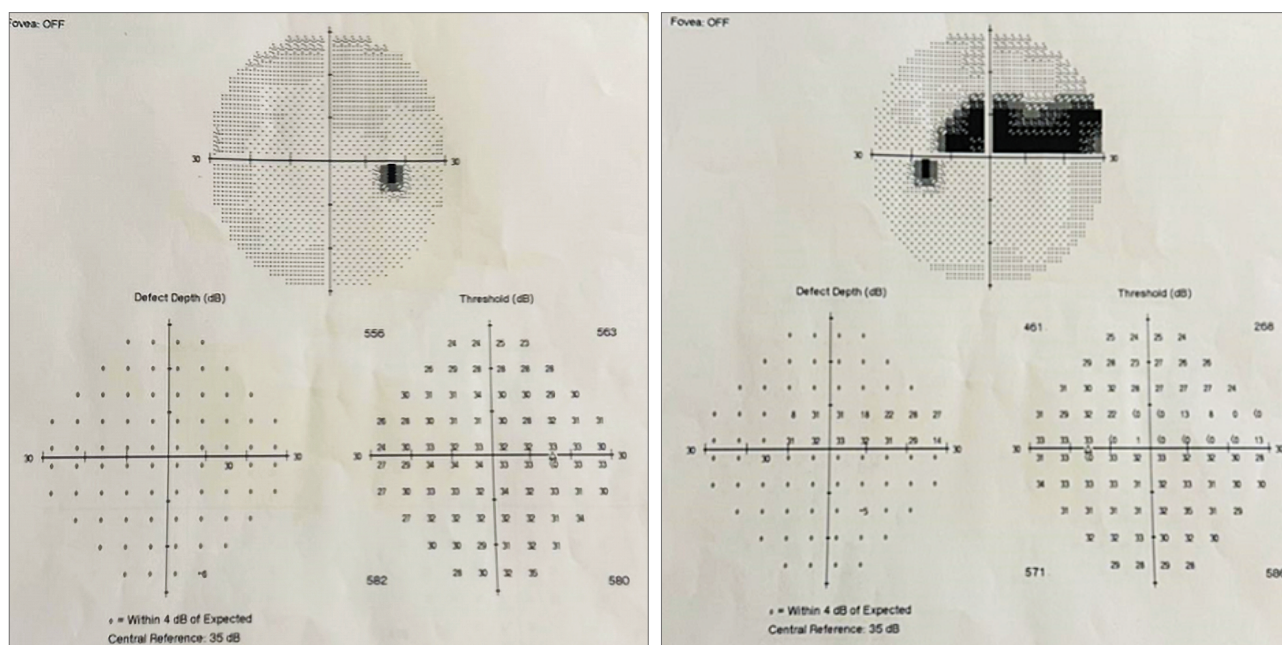


Рис. 1. Пацієнтка М., 30 років, комп'ютерна периметрія (2004р.) правого та лівого ока

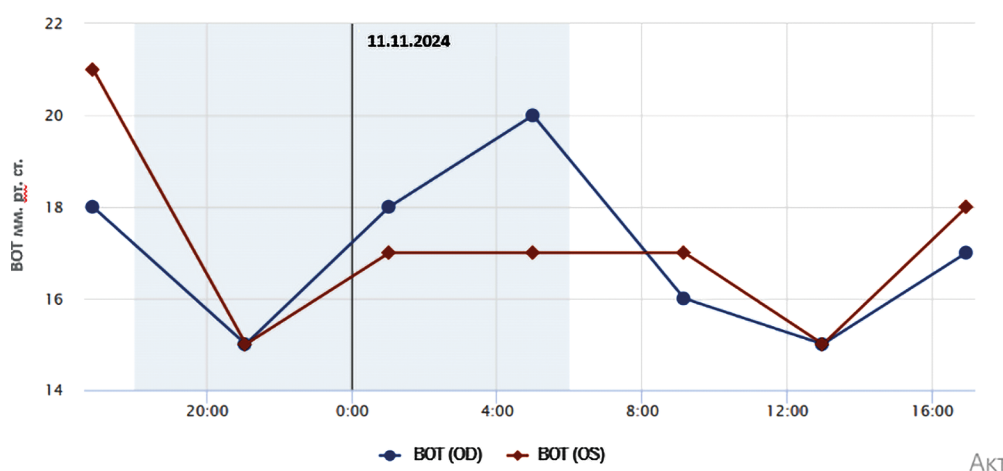


Рис. 2. Добовий моніторинг ВОТ за допомогою Icare HOME

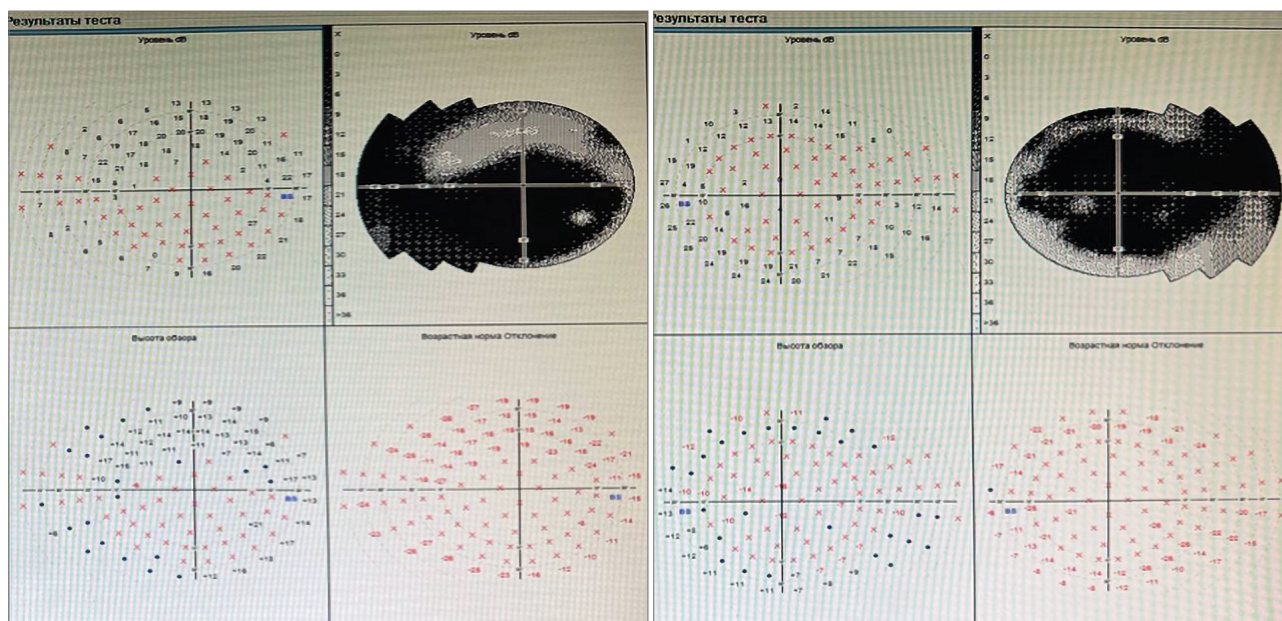


Рис. 3. Комп'ютерна периметрія пацієнтки М., 50 років (2025р.) правого та лівого ока

За даними біомікроскопії значних змін не виявлено: рогівки прозорі, передня камера середньої глибини, волога чиста, зіниця округла, центрована, кришталік прозорий, в скловидному тілі поодинокі плаваючі помутніння. Пахіметрія: OD- 542 мкм., OS- 537 мкм. Кут при гоніоскопії відкритий. При проведенні комп'ютерної периметрії на обох очах концентричне звуження полів зору, центральна абсолютна скотома. (Рис.3).

За офтальмоскопією на очному дні диск зорового нерва сірого кольору, межі чіткі, зсув судинного пучка в назальний бік, міопічний конус, розширена екскавація, судини помірно звужені, макулярний рефлекс згладжений, по периферії дистрофічні зміни. Результати оптичної когерентної томографії наступні: екскавація ДЗН OD = 0,94d; OS = 0,96d, в макулярній області змін не виявлено. (Рис. 4).

Дані електрофізіології: критична частота злиття світлових миготінь (КЧЗМ) становила 18/18 Гц (при нормі 47-49 Гц), значення порогу електричної чутливості за фосфеном (ПЕЧФ) 224/247мкА (при нормі 40-50 мкА).

Результати та обговорення

Пацієнтка М. відмітила зниження зору спочатку на лівому оці, що прогресивно знижувалось протягом 20-ти років, потім на правому оці зір різко знизився за останні 2 роки. На основі наведених вище методів обстежень пацієнтки, згідно Європейських стандартів діагностики

глаукоми «Термінологія та настанови з глаукоми» (2021р.) [4], таких як візометрія, добова тонометрія, периметрія, гоніоскопія та офтальмоскопія, був встановлений діагноз первинна відкритокутова ІІІ глаукома нормального тиску.

Rod Foroozan у своїй науковій статті [5] підкреслює, що встановлення діагнозу «нормотензивна глаукома» є доволі проблематичним в зв'язку з невідповідністю діагностичних критеріїв при наявності не тільки глаукомної нейропатії, а й нейропатій іншого генезу, що в свою чергу змінює офтальмологічну картину та ускладнює процес встановлення діагнозу.

Killer HE, Pircher A. [6] зауважують, що глаукома нормального тиску частіше зустрічається в азіатів, припускаючи підвищену чутливість таких пацієнтів до ВОР, який має безпосередній вплив на судинний механізм.

Опрацьовані дані можуть свідчити про великий перелік патогенетичних ланок, які можуть впливати на розвиток нормотензивної глаукоми.

Висновки

Таким чином, на першій стадії нормотензивної глаукоми постановка діагнозу має певні складнощі, особливо при нетиповому початку даної патології. Комплексний діагностичний підхід забезпечує більш швидку постановку діагнозу та призначення пацієнтам доцільного лікування.

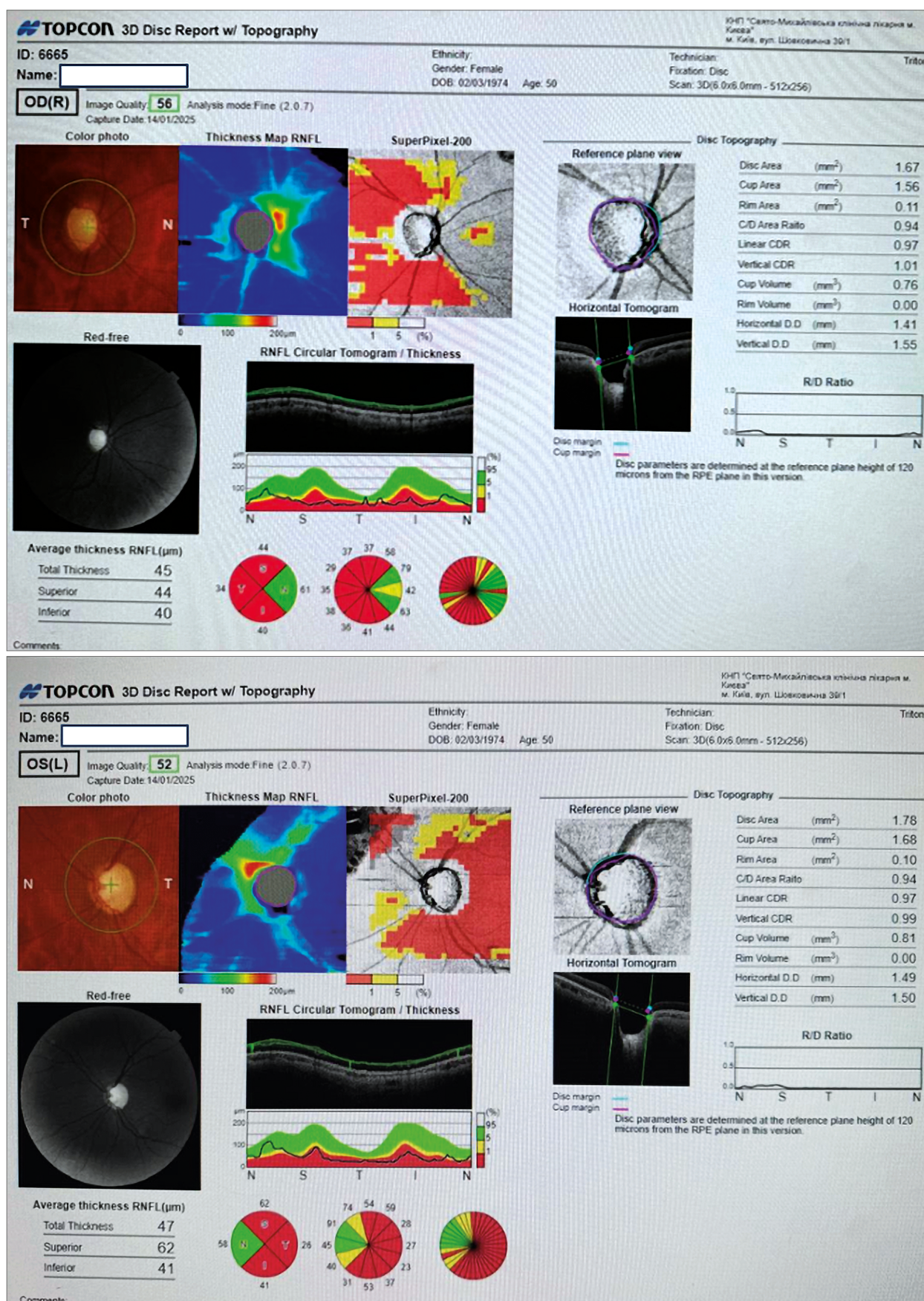


Рис. 4. Оптична когерентна томографія диску зорового нерва (ОКТ) правого та лівого ока

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.

ORCID ID та внесок авторів

(A, B, C, D) Alina Kovalova

[0009-0004-9897-0263](https://orcid.org/0009-0004-9897-0263) (A, C, E, F) Iryna

Ryzhova

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.

ЛІТЕРАТУРА

1. Global estimates on the number of people blind or visually impaired by glaucoma: A meta-analysis from 2000 to 2020. (2024) Aug;38(11):2036-2046. doi: 10.1038/s41433-024-02995-5. Epub 2024 Apr 2.
2. Mallick J., Devi L., Malik PK., Mallick J. (2016) Update on Normal Tension Glaucoma doi: 10.4103/2008-322X.183914.
3. Kim SH, Lee EJ, Han JC, Sohn SW, Rhee T., Kee C. (2016) The Effect of Diurnal Fluctuation in Intraocular Pressure on the Evaluation of Risk Factors of Progression in Normal Tension Glaucoma doi: 10.1371/journal.pone.0164876.
4. European Glaucoma Society – Термінологія та настанови з глаукоми. 5 видання.(розділ 1.7.1.1.). 2021р.
5. Buono LM, Foroozan R., Sergott RC, Savino PJ (2002) Is normal tension glaucoma actually an unrecognized hereditary optic neuropathy? New evidence from genetic analysis. doi: 10.1097/00055735-200212000-00004.
6. Killer HE, Pircher A. (2018) Normal tension glaucoma: review of current understanding and mechanisms of the pathogenesis.. doi: 10.1038/s41433-018-0042-2.

An untypical case of normal tension glaucoma

Alina Kovalova¹, Iryna Ryzhova²

¹ Student, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

² Associate Professor, Department of Ophthalmology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Corresponding Author:

Alina Kovalova

E-mail: alinkakovalova735@gmail.com

Abstract: a clinical case of normal tension glaucoma in a female patient began developing at a relatively early age (30 years) and in an atypical manner—manifesting with central visual field defects, which are not characteristic signs of glaucoma. Perimetry changes were initially observed only in the left eye, gradually progressing over a 20-year period. A central absolute scotoma also developed in the right eye over the past two years. The patient underwent ophthalmological examinations (visometry, computerized perimetry, daily tonometry, gonioscopy, ophthalmoscopy, optical coherence tomography and electrophysiological testing) and was diagnosed with primary open-angle stage III normal tension glaucoma. The uniqueness of this case lies in the diagnostic challenges in identifying glaucoma due to inconsistencies with certain diagnostic criteria.

Keywords: [normal tension glaucoma](#), [daily IOP monitoring](#), [computerized perimetry](#), [ophthalmoscopy](#), [myopia](#).



Copyright: © 2025 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: 616.36-002-097-07

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.2\(154\).2025.35-41](https://doi.org/10.32345/USMYJ.2(154).2025.35-41)

Received: April 15, 2025

Accepted: June 11, 2025

Аутоімунний гепатит. Клінічний випадок

Анна Усачова, Людмила Онищук

Кафедра внутрішньої медицини №1, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

Corresponding Author:

Anna Usachova

usachova.1.a@gmail.com

Анотація: аутоімунний гепатит – рідкісне захворювання печінки, що характеризується гетероморфізмом клінічної картини, наявністю антинуклеарних антитіл, гіпергаммаглобулінемією, гістологічними змінами печінки. Етіологія аутоімунного гепатиту не відома, однак припускають вплив генетичних факторів і чинників зовнішнього середовища. Перебіг варіює від повністю безсимптомного до розвитку печінкової недостатності. Це захворювання частіше уражає жінок і може дебютувати в будь-якому віці. Виділяють два типи аутоімунного гепатиту в залежності від типу антитіл, що визначаються в пацієнта. Перший тип характеризується наявністю антинуклеарних антитіл, антитіл до гладкої мускулатури, нерозчинних антитіл до антигена печінки/антигена печінки і підшлункової залози. При другому типі спостерігаються антитіла до печінково-клітинних мікрсом, антитіла до печінкового цитозолу-1. В обох варіантах може бути наявний як один тип антитіл, так і всі водночас. Метою роботи є опис клінічного випадку аутоімунного гепатиту в контексті сучасних вимог до діагностики і лікування. В медичному центрі «Medico» обстежено пацієнтку 1960 року народження, що звернулася зі скаргами на жовтушність шкірних покривів, слабкість, пітливість, підвищення температури тіла. Під час подальших лабораторних і інструментальних досліджень було виявлено синдром цитолізу та зміни органів черевної порожнини, що вимагали виключення раку головки підшлункової залози, гострого холециститу. Під час консультації хірурга ці патології було виключено. Вірусну, паразитарну, токсичну, медикаментозну природу захворювання не було підтверджено, у зв'язку з цим виникла підозра аутоімунного генезу захворювання. В сироватці крові пацієнтки виявлено антинуклеарні антитіла, що є одним з критеріїв встановлення діагнозу аутоімунного гепатиту, тому завданням було підтвердити або спростувати цей діагноз. За допомогою методів ультразвукової еластографії і біопсії печінки було виявлено характерні зміни, такі як вогнища запалення й некрозу, переважно плазмоцитарна запальна інфільтрація тканини печінки. Проведено диференційну діагностику з первинним біліарним цирозом, первинним склерозуючим холангітом. Встановлено діагноз аутоімунного гепатиту. Розпочато лікування метилпреднізолоном, наразі відбувається спостереження за станом пацієнтки і відповіддю на лікування. Вже за місяць терапії вдалося досягти позитивної динаміки, що проявляється нормалізацією рівня аланінамінотрансферази і аспартатамінотрансферази. Подальший план лікування полягає в поступовому зниженні дози метилпреднізолону та досягненні стійкої ремісії пацієнтки. Аутоімунний гепатит має бути включений в диференційну діагностику за наявності ознак в пацієнта патології печінки невідомого генезу. Комплексний підхід до діагностики, що включає в себе лабораторні

дослідження і біопсію печінки, дозволяє підібрати лікування, що покращить якість життя пацієнта і дозволить йому ввійти в стійку ремісію.

Ключові слова: антинуклеарні антитіла, біопсія, імуносупресія, печінка

Вступ

Аутоімунний гепатит (АІГ) – запальне захворювання печінки, для якого характерна гетероморфна клінічна картина, наявність аутоантитіл, гіпергаммаглобулінемія. Воно асоційоване з ризиком розвитку цирозу печінки. Перебіг варіює від повністю безсимптомного до розвитку печінкової недостатності. Наразі етіологія АІГ не є чітко визначеною, однак теоретичні дані надають вагому роль генетичній предрисповидності [1]. АІГ частіше зустрічається у жінок, ніж в чоловіків і може уражати осіб будь-якої вікової категорії [2].

Патогенетично варто приділити увагу гену HLA-DRB1, зокрема локусам 03:01, 04:01. За участю HLA пептидні аутоантигени презентовано Т-лімфоцитам, і саме на цій ланці можливе виникнення аутоагресії. Інші генетичні поліморфізми також мають значення для розвитку АІГ (антиген апоптозу-1, рецептор до вітаміну D тощо), а також зміни прозапальних та регуляторних механізмів організму. [3,4,5] Також надається увага впливу факторів зовнішнього середовища [6].

Виділяють 2 типи аутоімунного гепатиту [7]. Перший тип характеризується наявністю антинуклеарних антитіл, антитіл до гладкої мускулатури, нерозчинних антитіл до антигена печінки/антигена печінки і підшлункової залози. При другому типі спостерігаються антитіла до печінково-клітинних мікросом, антитіла до печінкового цитозолу-1. Можливі варіації поєднання наявності або відсутності даних антитіл [8], при встановленні діагнозу перевага надається даним біопсії.

Мета

Розглянути клінічний випадок аутоімунного гепатиту в контексті сучасних вимог до діагностики та лікування.

Опис клінічного випадку

Пацієнтка 1960 р. народження звернулася на консультативний прийом в медичний центр «Medico» 31.10.2024 р. зі скаргами на жовтушність шкірних покривів і склер очей,

рожевий колір сечі, слабкість, пітливість, підвищення температури до 37,5 С. Вважає себе хворою з 20.10.2024 р., коли відзначила появу жовтушності склер і шкіри. Епідеміологічний анамнез не обтяжений, прийом гепатотоксичних препаратів або надмірних кількостей алкоголю заперечує, професійні шкідливості, експозицію гепатотоксичних речовин заперечує. Спадковий і алергологічний анамнез не обтяжений. Протягом останніх трьох років під час рутинних клінічних і біохімічних досліджень крові помічала підвищення рівнів АЛТ, АСТ більше верхньої межі норми. Оперативні втручання заперечує.

Об'єктивно: загальний стан задовільний, свідомість ясна, не порушена, шкірні покриви іктеричні. Видимі слизові субіктеричні. Температура тіла 37,3. Щитоподібна залоза не збільшена, симетрична. Частота серцевих скорочень – 75 на хвилину, пульс задовільного наповнення, ритмічний. Язик вологий, живіт правильної форми, м'який, безболісний, бере участь в акті дихання, висипка відсутня. Симптоми Кера, Ортнера, подразнення очеревини не виявлено. Печінка виступає з-під краю правої реберної дуги (+1 см), нижній край щільний, рівний, безболісний. Селезінка недоступна для пальпації.

Перед прийомом пацієнтка самотійно пройшла ряд обстежень. Результати: біохімічний аналіз крові – білірубін загальний 181,5 мкмоль/л; білірубін прямий 158,3 мкмоль/л; аланінамінотрансфераза 874,1 Од/л; аспартатамінотрансфераза 1051,4 Од/л; гамма-глутаматтрансфераза 151 Од/л; лужна фосфатаза 129,83 Од/л; лактатдегідрогеназа 860,12 Од/л; загальний білок 80,32 Мг/л; отже, спостерігалися синдроми цитолізу, жовтяничний, холестазу. Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини: УЗ-ознаки дифузних змін печінки по типу стеатозу, внутрішньопечінкові жовчні протоки не розширені. Підшлункова залоза візуалізується в усіх від-

ділах. Головка 21 мм, тіло 15 мм, хвіст 25 мм. Контури рівні, структура паренхіми неоднорідна, дрібнозерниста. Ехогенність паренхіми підвищена. В ділянці головки візуалізується гіпоехогенна структура 15х6 мм. Вірсунгова протока не розширена.

Також в сироватці крові пацієнтки було виявлено онкомаркер підшлункової залози, жовчного міхура (CA 19-9) 181.8 Од/мл, онкомаркер яєчників (CA 125) 108 Од/мл; раково-ембріональний антиген 1,65 нг/мл; онкомаркер HE4 104 пмоль/л; онкомаркер підшлункової залози (CA 50) 257 Од/мл.

01.11.2024 було виконано комп'ютерну томографію органів черевної порожнини і малого тазу з внутрішньовенним підсиленням. Отримано такі дані: печінка збільшена, країокаудальний розмір правої долі – 163 мм, паренхіма однорідна, щільність +36...+51 од. Н. Паренхіма без вогнищевих змін. Портальна вена до 14,5 мм. В воротах печінки визначаються лімфатичні вузли, розмірами до 11-14 мм; відмічається лінійне зниження щільності, перипортально. Жовчний міхур заповнений однорідним вмістом; помірно виражений перегин на рівні шийки. Стінка циркулярно потовщена, максимально до 9 мм, більш інтенсивне контрастування слизового шару, підслизовий набряк. Холедох не розширений. Підшлункова залоза положенням не змінена, без вузлових змін. Вірсунгова протока не розширена. Парапанкреатична клітковина не змінена. Збільшених лімфатичних вузлів в черевній порожнині та заочеревинному просторі не виявлено.

03.11.2024 під час магнітно-резонансної томографії черевної порожнини з болюсним контрастним посиленням (печінка, селезінка, підшлункова залоза)+МРХПГ виявлено зміни печінки – дифузно гіперінтенсивний сигнал паренхіми, негомогенна перфузія, перипортальний набряк. Внутрішньопечінкові жовчні протоки не розширені, класичний патерн злиття. Стінки жовчного міхура дифузно набряклі по типу «Double-Wall Sign».

КТ-, МРТ-ознак новоутворень в черевній порожнині не виявлено, однак зазначені зміни жовчного міхура потребують виключення гострого холециститу, а зміни печінки – гепа-

титу. У зв'язку з цим пацієнтку було направлено на консультацію хірурга з метою виключення хірургічної патології.

Пацієнтку було проконсультовано в інституті Шалімова в відділенні хірургії підшлункової залози та жовчовивідних проток. Діагноз раку підшлункової залози або гострого холециститу було виключено.

Подальші дослідження мали на меті з'ясування причини виникнення цитолітичного синдрому. Маркери вірусних гепатитів (гепатит А – антитіла IgM, гепатит В – HbsAg, anti-HBs, HBcAg, ПЛР HCV DNA, гепатит С anti-HCV, ПЛР HCV RNA, гепатит D – загальні антитіла) були відсутні.

Маркери паразитарних інвазій не виявлено (виключено лептоспіроз, опісторхоз, фасциольоз, лямбліоз, аскаридоз, ехінокоз). Отже, вірусну або паразитарну природу захворювання було виключено. Рівень міді, церулоплазміну в периферичній крові пацієнтки не виходили за нормальні межі. Аналіз крові на наявність антинуклеарних антитіл (ANA) показав позитивний результат. Титр ANA: 1:320. Антитіла IgG (LKM-1) до мікросом печінки і нирок не виявлено. Антитіла до цитоплазми нейтрофілів, що виявляються при первинному склерозуючому холангіті, не виявлено. Водночас продовжувалося спостереження за показниками загального і біохімічного аналізу крові, а також загального аналізу сечі пацієнтки в динаміці.

Результат досліджень за 12.11.2024: в загальному аналізі крові – ШОЕ 39 мм/год, лейкоцитарна формула: еозинофіли 7,0%; паличкоядерні 4,0%; сегментоядерні 43,0%; лімфоцити 34,0%; моноцити 12,0%; біохімічний аналіз крові: білірубін загальний 170.0 мкмоль/л; білірубін прямий 149.1 мкмоль/л; білірубін непрямої 20.9 мкмоль/л; АЛТ 1185.9 Од/л; АСТ 1068.0 Од/л; ГГТ 265 Од/л; лужна фосфатаза 109.33 Од/л; лактатдегідрогеназа 653.49 Од/л; IgG загальний 25 г/л; загальний білок 67.41 г/л; С-реактивний білок 9,6 Мг/л; креатинін 68 мкмоль/л, білкові фракції: фракція альбумінів 48.77%; фракція гамма-глобулінів 23,18%; фракція глобулінів 51.24%, коагулограма: фібриноген 4,68 г/л при інших показниках в межах нор-

ми. Ліпідний профіль: загальний холестерин 7,15 ммоль/л при нормі <5,2 ммоль/л (референтні значення, ESC 2016), холестерин ліпопротеїдів низької щільності 5,30 ммоль/л при нормі <3 ммоль/л, холестерин ліпопротеїдів дуже низької щільності 1,50 ммоль/л при нормі 0,26-1,04 ммоль/л, холестерин ліпопротеїдів високої щільності 0,84 ммоль/л при нормі >1,2 (референтні значення, ESC 2019), холестерин не-ліпопротеїдів високої щільності 6,31 ммоль/л при нормі <6,31, тригліцериди 3,28 ммоль/л при нормі <1,7, аполіпопротеїн-A1 0,96 г/л при нормі 1,05-2,05 г/л, аполіпопротеїн-B 1,78 г/л при нормі 0,60-1,40 г/л, ліпопротеїн (а), Lp(a) кількісно 3,24 мг/дл при нормі 5,7-31,2 мг/дл. Рівень феритину крові – 150 нг/мл при нормі 13-232 нг/мл для жінок. Рівень вітаміну B12, фолієвої кислоти в межах норми. Глюкоза крові, інсулін в межах норми, однак індекс НОМА 3,24 при нормі <3. Тиреотропний гормон, Т3 вільний, Т4 вільний були в межах норми. Анти-тиреоглобулін або антитіла до тиреопероксидази виявлено не було. Рівень паратгормону в крові в межах норми. Аналіз сечі загальний: колір бурштиновий, лейкоцити 75 на мкл, білок 0,033 г/л, бактерії ++++

Отже, в пацієнтки зберігався цитолітичний синдром і виявлено підвищення всіх показників ліпідограми, гіпергаммаглобулінемію.

Оскільки підвищений титр антинуклеарних антитіл свідчить про підвищену вірогідність саме аутоімунного генезу патологічного процесу печінки, було проведено дослідження, які є діагностично значущими для підтвердження діагнозу аутоімунного гепатиту – еластографію і біопсію печінки. Отримано результати: еластографія – підвищені показники жорсткості паренхіми печінки, METAVIR: F3-4; біопсія – індекс гістологічної активності за Knodell: 12; стадія гепатиту за Ishak: 10, гістологічна активність та ступінь фіброзу за METAVIR: F3A3, що свідчить про виражений запальний процес.

На основі клінічних, анамнестичних, лабораторних даних було поставлено діагноз: «Аутоімунний гепатит, тип I. Серопозитивний варіант. Цироз печінки». Пацієнтці було

призначено лікування метилпреднізолоном в дозі 56 мг згідно з рекомендаціями Американського товариства гепатологів (40-60 мг). Також пацієнтці було надано рекомендації стосовно харчування: дотримуватись середземноморської дієти, мінімізувати споживання смаженої, копченої їжі, напівфабрикатів.

Пацієнтка виконувала рекомендації стосовно дієти та прийому призначених препаратів. Протягом першого тижня лікування зафіксовано позитивну динаміку у вигляді зникнення іктеричності шкірних покривів і склер очей. Оскільки схема лікування передбачає оцінку відповіді на лікування через 2 тижні з подальшим додаванням азатіоприну (за наявності позитивної відповіді на лікування), було оцінено нові результати клінічного і біохімічного аналізу крові, а також було отримано результат дослідження активності ферменту тіопуринметилтрансферази; дефіциту цього ферменту не виявлено. Оскільки зниження рівня печінкових трансаміназ у відповідь на метилпреднізолон і нормальний рівень активності тіопуринметилтрансферази є предиктором оптимальної відповіді на лікування азатіоприном, було додано до вже розпочатої терапії азатіоприн в дозі 50 мг (рекомендованою є доза 0,5-1 мг/кг маси тіла, в Україні доступною є таблетована форма в дозі 50 мг, що відповідає рамкам рекомендованої дози в конкретному випадку).

Подальший план лікування в відповідності до сучасних гайдлайнів полягає в поступовому зменшенні дози метилпреднізолону і відмові від нього.

Рекомендовано моніторинг печінкових трансаміназ щомісяця.

Переносимість запропонованої терапії задовільна, пацієнтка задоволена покращенням свого стану, хоча й зазначає про побічні ефекти в вигляді зміни форми обличчя («місячне обличчя»).

При контрольному дослідженні виявлено: ШОЕ 19 мм /год; гемоглобін 150 г/л; гематокрит 42,7%; ГГТ 44 Од/л; холестерин 8,53 ммоль/л; білірубін прямий 7,3 мкмоль /л; білірубін непрямої 6,3 мкмоль /л; білірубін загальний 13,6 мкмоль /л; АЛТ 28 Од/л;

АСТ 20 Од/л; ЗАС: солом'яно-жовтий колір, відносна щільність 1,030, білок, глюкоза відсутні, лейкоцити 2-3 в полі зору. Аналіз сечі за Нечипуренко: рН 6,0; лейкоцити 1000 в 1 мл сечі; еритроцити 250 в 1 мл сечі; циліндри 0 в 1 мл.

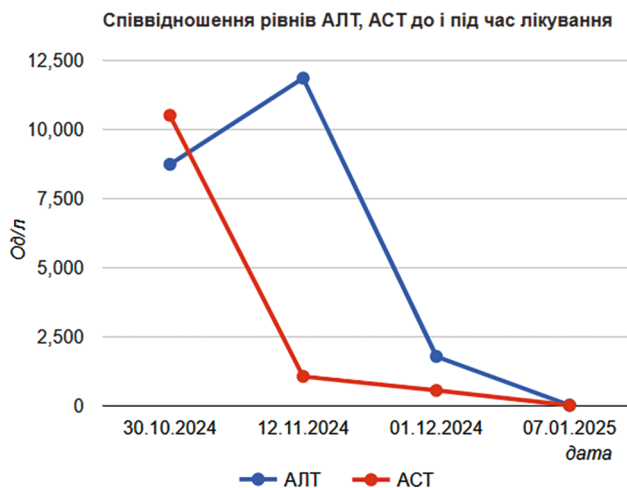


Рис. 1. Динаміка рівнів АЛТ, АСТ до (30.10.2024, 12.11.2024) і під час лікування

Прогноз: за умов дотримання пацієнткою всіх рекомендацій можлива стійка ремісія.

Обговорення

Для діагностики аутоімунного створено декілька шкал, як більш об'ємні за кількістю пунктів, так і спрощені, однак ключовим діагностичним методом є виконання біопсії печінки [9]. Шкала Revised Original Score for Autoimmune Hepatitis (AIH) враховує стать пацієнта, співвідношення печінкових трансаміназ, рівень глобулінів в сироватці крові, титр антинуклеарних антитіл, наявність чи відсутність антимітохондріальних антитіл, маркерів вірусних гепатитів, вживання алкоголю або гепатотоксичних препаратів, дані біопсії печінки. До лікування за цією шкалою пацієнтка набрала 19 балів, що відповідає високій вірогідності аутоімунного гепатиту.

Для оцінки ступеня фіброзу печінки використовується шкала METAVIR, що враховує активність запалення та характер фіброзу. Індeksi Knodell, Ishak також допомагають оцінити гістологічну активність гепатиту. Всі ці шкали було використано для встановлення діагнозу, описаного в даній роботі.

Представлений клінічний випадок являє особливий інтерес через те, що диференційну діагностику аутоімунного гепатиту довелося проводити не тільки з іншими аутоімунними захворюваннями печінки, а й з новоутворенням підшлункової залози (підозра виникла через дані УЗД-дослідження, а також виявлені онкомаркери, однак вони не є специфічними і можуть бути наявними при гепатиті), гострим холециститом. Значний внесок для встановлення діагнозу мало визначення титрів аутоімунних антитіл. Зокрема, в пацієнтки було виявлено маркери аутоімунного гепатиту – антинуклеарні антитіла в діагностично значущому титрі; не виявлено маркери первинного біліарного цирозу – антимітохондріальні антитіла, антитіла до мікросом печінки і нирок. Складність при діагностиці представляє неспецифічність антитіл, вірогідність так званого «overlap-синдрому» [10,11] з первинним біліарним холангітом, а також потреба в інвазивному втручанні для верифікації діагнозу. В конкретному випадку overlap-синдром було виключено згідно з Паризькими критеріями (враховано рівні ГГТ і ЛФ, дані біопсії, антитіла, наявні в крові пацієнтки).

Золотим стандартом для діагностики аутоімунного гепатиту є біопсія печінки. В цьому дослідженні ми мали змогу спостерігати зміни, характерні для запального ураження печінки і які корелювали з підвищеними рівнями печінкових трансаміназ. Такими змінами є вогнища запалення й некрозу, переважно плазмочитарна запальна інфільтрація тканини печінки [12]. Перед включенням азатиоприну в терапію бажано визначити рівень активності ферменту тіопуринметилтрансферази, оскільки надвисокий або наднизький рівень може спричинити неадекватну відповідь на терапію [13,14]. Метою терапії є стійка ремісія (нормалізація рівнів АЛТ, АСТ, IgG), що можлива за умови дотримання пацієнтом всіх рекомендацій [15].

Висновки

Аутоімунний гепатит має бути включений в диференційну діагностику за наявності ознак в пацієнта патології печінки невідомого генезу.

Комплексний підхід до діагностики, що включає в себе лабораторні дослідження і бі-

опсію печінки, дозволяє підібрати лікування, що покращить якість життя пацієнта і дозволить йому ввійти в стійку ремісію.

Фінансування

Дане дослідження не отримало зовнішнього фінансування.

Конфлікт інтересів

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Згода на публікацію

Залучена пацієнтка погодилась на аналіз своїх даних і публікацію цього рукопису.

ORCID ID і внески автора

(A,B,C,D) Anna Usachova,

(A,C,E,F) Lyudmila Onyshchuk

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.

ЛІТЕРАТУРА

1. Chen H, Han Z, Fan Y, Chen L, Peng F, Cheng X, Wang Y, Su J, Li D. CD4+ T-cell subsets in autoimmune hepatitis: A review. *Hepatol Commun*. 2023 Sep 11;7(10):e0269. doi: 10.1097/HC9.0000000000000269. PMID: 37695088; PMCID: PMC10497257;
2. Christen U, Hintermann E. Animal Models for Autoimmune Hepatitis: Are Current Models Good Enough? *Front Immunol*. 2022 Jul 12;13:898615. doi: 10.3389/fimmu.2022.898615. PMID: 35903109; PMCID: PMC9315390;
3. Costaguta A, Costaguta G, Álvarez F. Autoimmune hepatitis: Towards a personalized treatment. *World J Hepatol*. 2024 Nov 27;16(11):1225-1242. doi: 10.4254/wjh.v16.i11.1225. PMID: 39606175; PMCID: PMC11586748;
4. Czaja AJ. Diagnosis and management of the overlap syndromes of autoimmune hepatitis. *Can J Gastroenterol*. 2013 Jul;27(7):417-23. doi: 10.1155/2013/198070. PMID: 23862175; PMCID: PMC3956022;
5. Czaja AJ. Incorporating the Molecular Mimicry of Environmental Antigens into the Causality of Autoimmune Hepatitis. *Dig Dis Sci*. 2023 Jul;68(7):2824-2842. doi: 10.1007/s10620-023-07967-5. Epub 2023 May 9. PMID: 37160542; PMCID: PMC10169207;
6. Dalekos GN, Koskinas J, Papatheodoridis GV. Hellenic Association for the Study of the Liver Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *Ann Gastroenterol*. 2019 Jan-Feb;32(1):1-23. doi: 10.20524/aog.2018.0330. Epub 2018 Nov 29. PMID: 30598587; PMCID: PMC6302199;
7. Engel B, Jaeckel E, Taubert R. 2022 International autoimmune hepatitis group non-response criteria in autoimmune hepatitis: Quick vs. slow responders. *J Hepatol*. 2023 Mar;78(3):e113-e114. doi: 10.1016/j.jhep.2022.09.026. Epub 2022 Oct 13. PMID: 36243178;
8. Gallardo-Cóndor J, Naranjo P, Atarihuana S, Coello D, Guevara-Ramírez P, Flores-Espinoza R, Burgos G, López-Cortés A, Cabrera-Andrade A. Population-Specific Distribution of TPMT Deficiency Variants and Ancestry Proportions in Ecuadorian Ethnic Groups: Towards Personalized Medicine. *Ther Clin Risk Manag*. 2023 Nov 29;19:1005-1018. doi: 10.2147/TCRM.S432856. PMID: 38050617; PMCID: PMC10693761;
9. Hahn JW, Yang HR, Moon JS, Chang JY, Lee K, Kim GA, Rahmati M, Koyanagi A, Smith L, Kim MS, López Sánchez GF, Elena D, Shin JY, Shin JI, Kwon R, Kim S, Kim HJ, Lee H, Ko JS, Yon DK. Global incidence and prevalence of autoimmune hepatitis, 1970-2022: a systematic review and meta-analysis. *EclinicalMedicine*. 2023 Oct 17;65:102280. doi: 10.1016/j.eclinm.2023.102280. PMID: 37876996; PMCID: PMC10590724;
10. Kochhar S, Assis DN, Mack C, Izurieta HS, Muratori L, Munoz A, Nordenberg D, Gidudu JF, Blau EF, Vierling JM. Autoimmune hepatitis: Brighton Collaboration case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunisation safety data. *Vaccine*. 2024 Mar 7;42(7):1812-1825. doi: 10.1016/j.vaccine.2024.01.021. Epub 2024 Feb 16. PMID: 38368225; PMCID: PMC11648169;
11. Korean Association for the Study of the Liver (KASL). KASL clinical practice guidelines for management of autoimmune hepatitis 2022. *Clin Mol Hepatol*. 2023 Jul;29(3): doi: 10.3350/cmh.2023.0087. Epub 2023 May 3. PMID: 37137334; PMCID: PMC10366804;
12. Mercado LA, Gil-Lopez F, Chirila RM, Harnois DM. Autoimmune Hepatitis: A Diagnostic and Therapeutic Overview. *Diagnostics (Basel)*. 2024 Feb 9;14(4):382. doi: 10.3390/diagnostics14040382. PMID: 38396421; PMCID: PMC10887775;
13. Sakhuja P, Goyal S. Autoimmune Hepatitis: From Evolution to Current Status-A Pathologist's Perspective. *Diagnostics (Basel)*. 2024 Jan 18;14(2):210. doi: 10.3390/diagnostics14020210. PMID: 38248086; PMCID: PMC10814110;
14. Valdez-Acosta S, Zubiaur P, Casado MA, Novalbos J, Casajús A, Campodónico D, Oyagüez I, Abad-Santos F. Preemptive TPMT Genotyping and Adherence to Genotype-Based Therapeutic Recommendations Reduces the Healthcare Cost in Patients Receiving Azathioprine or 6-Mercaptopurine for Autoimmune Diseases. *J Pers Med*. 2023 Jul 29;13(8):1208. doi: 10.3390/jpm13081208. PMID: 37623459; PMCID: PMC104557874;

15. Zhang Y, Zhang D, Chen L, Zhou J, Ren B, Chen H. The progress of autoimmune hepatitis research and future challenges. Open Med (Wars). 2023 Oct 30;18(1):20230823. doi: 10.1515/med-2023-0823. PMID: 38025543; PMCID: PMC10655690.

Autoimmune hepatitis. Clinical case

Anna Usachova, Lyudmila Onyshchuk

Department of Internal Medicine No. 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Corresponding Author:

Anna Usachova

usachova.1.a@gmail.com

Abstracts: autoimmune hepatitis is a rare disease of the liver that is characterised by heteromorphism of a clinical picture, antinuclear antibody presence, hyperhammaglobulinemia, histological changes of liver.

The etiology of autoimmune hepatitis is unknown, but the influence of genetic and environmental factors is assumed. The course of the disease varies from completely asymptomatic to the development of liver failure. This disease more often affects women and can debut at any age. There are two types of autoimmune hepatitis depending on the type of antibodies detected in the patient. First type is characterised by presence of antinuclear antibodies, anti-smooth muscle antibodies, antibodies against soluble liver antigen/ liver pancreas antigen. In the second type, antibodies to liver cell microsomes, antibodies to liver cytosol-1 are observed. In both variants, either one type of antibody or all of them can be present. The aim of the study is to describe a clinical case of autoimmune hepatitis in the context of modern requirements for diagnosis and treatment. A patient born in 1960 who complained of yellow skin, weakness, sweating, increased body temperature was examined at the Medico Medical Center. During further laboratory and instrumental studies, the syndrome of cytotoxicity and changes in the organs of the abdominal cavity were revealed, which required the exclusion of cancer of the head of the pancreas, acute cholecystitis. During the surgeon's consultation, these pathologies were excluded. The viral, parasitic, toxic, medicinal nature of the disease was not confirmed, so there was a suspicion of the autoimmune genesis of the disease. Antinuclear antibodies were detected in the patient's blood serum, which is one of the criteria for establishing a diagnosis of autoimmune hepatitis, so the task was to confirm or refute this diagnosis. With the help of ultrasound elastography and liver biopsy, characteristic changes were revealed, such as foci of inflammation and necrosis, mainly plasmacytic inflammatory infiltration of liver tissue. A differential diagnosis was made with primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis. A diagnosis of autoimmune hepatitis was established. Treatment with methylprednisolone was started, and the patient's condition and response to treatment are currently being monitored. Within a month of therapy, it was possible to achieve positive dynamics, which is manifested by the normalization of the level of alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase. The further plan of treatment consists in gradually reducing the dose of methylprednisolone and achieving a stable remission of the patient. Autoimmune hepatitis should be included in the differential diagnosis if the patient has signs of liver pathology of unknown origin. A comprehensive approach to diagnosis, which includes laboratory tests and a liver biopsy, allows choosing a treatment that will improve the patient's quality of life and allow to enter a stable remission.

Key words: [Antinuclear Antibodies](#); [Biopsy](#); [Immunosuppression](#); [Liver](#); [Quality Of Life](#).



Copyright: © 2025 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: 618.14-007.256-07-089

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.2\(154\).2025.42-47](https://doi.org/10.32345/USMYJ.2(154).2025.42-47)

Received: April 15, 2025

Accepted: June 01, 2025

Case report of multidisciplinary management of complex pathology of the reproductive system against the background of congenital anomaly of the uterus in combination with surgical pathology

Ivanna Tysovska¹, Valentyna Kurochka²

¹ Student, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

² Department of obstetrics and gynecology №3 of Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Corresponding Author:

Tysovska Ivanna

E-mail: ivannatysovska@gmail.com

Abstract: *this clinical case is an example of successful treatment of complex pathology of the reproductive system against the background of congenital anomaly of the uterus, specifically complete septate uterus with duplicated cervix and longitudinal septum of the upper third of the vagina, in combination with surgical pathology, such as left-sided direct reducible inguinal hernia, using simultaneous surgical intervention with laparoscopic access. No complaints were found during the patient's visit for an annual preventive examination. A full physical, laboratory, and instrumental examination was performed, such as general examination, breast examination and palpation, gynecological examination, including speculum examination and palpation of the pelvic organs, cytomorphological examination of both cervixes, microscopic examination of genital discharge, and transvaginal ultrasound of the pelvic organs. Due to the detection of a mass in the left ovarian region, as well as signs of vulvar lichen sclerosis, additional examination was conducted – ovarian tumor markers (CA 125, HE4, ROMA index) were determined, a Pipelle biopsy of both uterine cavities, a vulvar biopsy, and pelvic MRI were performed. Surgical specialists were involved due to the suspected left-sided direct reducible inguinal hernia for a consultation to establish an accurate diagnosis and choose the optimal therapeutic strategy selection. The multidisciplinary approach to the patient's management demonstrated high treatment efficiency using minimally invasive techniques and contributed to a favorable prognosis.*

Key words: [Hernia](#); [Infertility](#); [Female](#); [Preventive Medicine](#); [Uterine Duplication Anomalies](#); [Vulvar Lichen Sclerosis](#); inguinal.

Introduction

According to the World Health Organization (WHO), the overall prevalence of congenital malformations among newborns is about 3-6%, 5-10% of which are uterine anomalies [1]. The dynamics in Ukraine are similar to the above: the prevalence of genital anomalies is about

9.4%, 44.1% of which are uterine septum, 22.3% are bicornuate uterus, and 17.9% are unicornuate uterus. The described congenital malformations are usually diagnosed in women at the peak of their reproductive age – between 20 and 30 years – during an examination due to infertility, repeated miscarriages, and other

obstetric or gynecological complications, the frequency of which varies between 25-50% depending on the type of anomaly [2].

In addition, this clinical case is an example of the increasing prevalence of vulvar lichen sclerosus among women of reproductive age, which is more commonly associated with the menopausal period, and raises concerns among modern researchers [3].

Aim

The purpose of the clinical case report of complex reproductive pathology against the background of the congenital uterine anomaly was to determine the impact of the defect on the functioning of the reproductive system, the likelihood of complications and associated pathologies, as well as to assess the effectiveness of a multidisciplinary approach in the diagnosis and treatment of the patient, and to investigate the role of preventive examinations.

Description of the clinical case

A 35-year-old female patient visited an obstetrician-gynecologist for an annual preventive examination. There were no complaints at the time of the examination.

Anamnesis: at the age of 22 years, a congenital uterine anomaly was diagnosed during a routine examination. A right ovarian cyst was diagnosed during a routine examination one year ago, and surgical intervention such as laparoscopic ovarian cystectomy was performed. The obtained material was sent for histopathological examination, which confirmed a corpus luteum cyst with hemorrhage. The patient denies any history of tuberculosis, hepatitis, sexually transmitted diseases, or other surgical interventions. No significant allergic and hereditary conditions are reported. Menstruation began at the age of 13, lasting 5 days, painful, with increased amount of discharge, and regular 28-day cycle. The patient is married, sexually active, does not use contraception, but has never been pregnant.

Findings from the physical examination: the external genitalia were properly developed, a white-colored area with signs of mucosal thinning and shine was visualized; pubic hair distribution had female pattern; the vaginal introitus was open; a longitudinal septum was observed in the upper third of the vagina, along with two separate

cervixes, both macroscopically unchanged; uterus was not enlarged, mobile, non-tender; the adnexa on the right were not palpable, on the left were enlarged, with a round, mobile, non-tender mass measuring up to 3 cm in diameter; fornices were deep, parametrium was free; vaginal discharge was mucous, moderate in amount. The mammary glands were symmetrical, no deformities were visualized, the skin was unchanged, the nipples were symmetrical, not deformed, the breasts were soft, non-tender, there was no pathological discharge from the nipples, and the regional lymph nodes were not palpable. Additionally, a rounded bulge of the anterior abdominal wall approximately 5 cm in diameter was visualized in the left inguinal region above the inguinal ligament. It was soft, non-tender, self-reducing in a horizontal position, with a positive cough impulse sign. Due to this findings, a surgeon was involved in the diagnostic process and a left-sided direct reducible inguinal hernia was established.

A Pap smears from both cervixes was performed – type I (normal); a microscopic examination was done – II degree of vaginal cleanliness, mixed, moderate microflora, no gonococci, trichomonas, chlamydia, fungi, or clue cells were detected; ovarian tumor markers were evaluated – CA 125, NE4, ROMA index – within reference limits. A transvaginal ultrasound of the pelvic organs revealed an abnormality of the uterus – complete septate uterus with duplicated cervix and longitudinal septum of the upper third of the vagina (class III according to ASRM 2021) (Pfeifer et al., 2021) (Image 1), a left ovarian dermoid cyst (ORADS2), a subcutaneous mass in the left inguinal area (suspected pelvic serous cystocele), and a left-sided inguinal hernia.

Further diagnostic workup was planned, and surgical intervention was deemed necessary. A Pipell biopsy of both uterine cavities, and a vulvar biopsy were performed, where the fragments of endometrium corresponding to the proliferative phase, and moderate hyperkeratosis of the stratified squamous epithelium without neoplasia (vulvar leukoplakia) were detected. Pelvic MRI revealed a complete uterine septum with cervical duplication and a longitudinal vaginal septum at the level of the upper third; an oval-shaped left ovarian mass with a well-defined contour, heterogeneous content

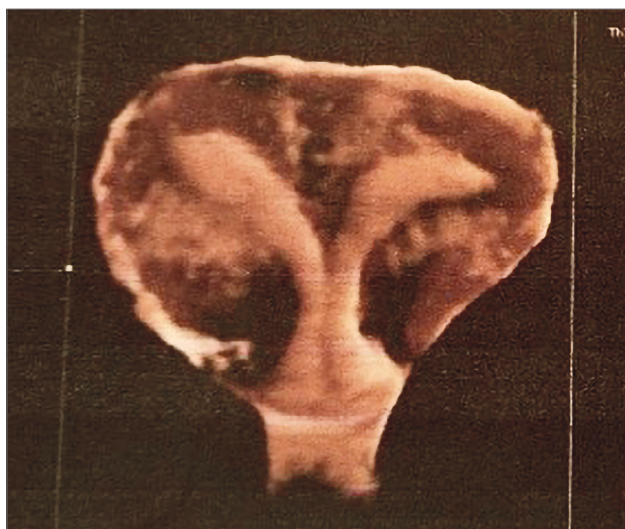


Image 1. 3D image of complete uterus duplication, which is made during transvaginal ultrasound of the pelvic organs

with a significant fat component and a solid mural nodule, which most closely corresponds to a mature teratoma (Image 2A); a right ovarian follicular cyst (Image 2B); a left-sided inguinal hernia (Image 2C); a subcutaneous mass in the left inguinal area (suspected pelvic serous cystocele) (Image 2D), and adhesions at the level of the uterine body and right ovary (postoperative changes).

A full preoperative workup was conducted, and no other pathological changes or contraindications to surgery were found.

The clinical diagnosis was made: congenital uterine anomaly: complete septate uterus with duplicated cervix and longitudinal septum of the upper third of the vagina (type III according to ASRM 2021 classification), left ovarian dermoid cyst (ORADS2), right ovarian follicular cyst,

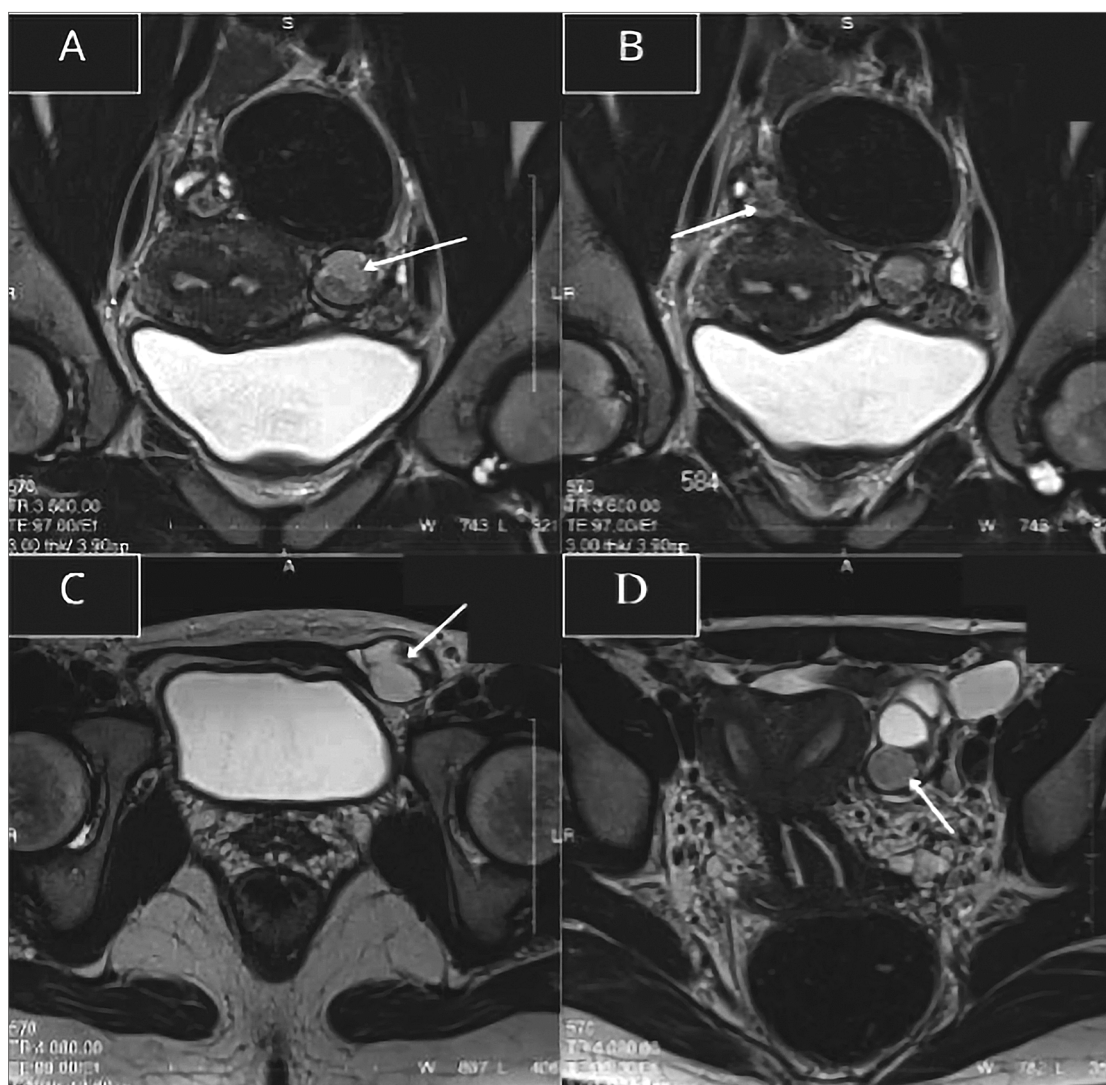


Image 2. Data of the pelvic MRI

left pelvic serous cystocele, vulvar leukoplakia, primary infertility, pelvic adhesions, left-sided direct reducible inguinal hernia. The consilium with general surgery team was held, and a decision to perform simultaneous surgery using a laparoscopic approach was made. In the course of the surgery, the adhesiolysis was made, the cysts of the left (Image 3, white arrow) and right ovaries were removed, the cyst of the left round ligament (Image 3, yellow arrow), which was previously interpreted as a left-sided pelvic serous cystocele, and the hydatid of the left fallopian tube were visualized and removed.

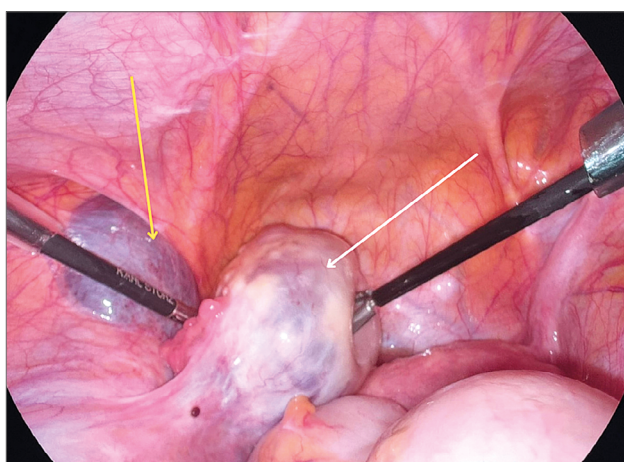


Image 3. Visualization of a left ovarian teratoma and a cyst of the left round ligament during simultaneous laparoscopic surgery

After the gynecological part of the surgery, the hernioplasty of the left-sided inguinal hernia was performed by general surgeons. The obtained material was sent for pathological examination, which confirmed the mature teratoma. The final diagnosis was made: congenital uterine anomaly: complete septate uterus with duplicated cervix and longitudinal septum of the upper third of the vagina (type III according to ASRM 2021 classification), left ovarian dermoid cyst (ORADS2), right ovarian follicular cyst, left round ligament cyst, left fallopian tube hydatid, vulvar leukoplakia, primary infertility, pelvic adhesions, left-sided direct reducible inguinal hernia.

The postoperative period was uneventful. The patient received antibiotic therapy (cefazolin 1.0), pain management (paracetamol solution 1% 100 ml and dexketoprofen 2.5% 2 ml), infusion therapy (glucose solution 5% 400 ml and other

crystalloid solutions). Postoperative wounds healed by primary intention, and dressings were performed using an aqueous iodine solution. Patient was discharged in satisfactory condition on postoperative day 4. Follow-up pelvic ultrasound showed no pathological changes.

Discussion

During the analysis of the presented clinical case, a favorable prognosis was established considering the dynamics of complex pathology of the reproductive system and the patient's recovery rate after an effective simultaneous surgical intervention.

The issue of reproductive function implementation remains unresolved. Based on the numerous studies on this subject [4], it can be concluded that pregnancy is possible in cases of congenital uterine anomalies, as well as its successful management. However, this usually requires the involvement of reproductive specialists to apply additional reproductive technologies, as well as enhanced monitoring of pregnancy to prevent and timely detect potential complications. Considering this information, the patient was provided with appropriate recommendations.

In addition, the detection of vulvar leukoplakia in a patient of reproductive age is noteworthy, as it is usually a consequence of vulvar lichen sclerosis and is more typical for the menopausal period[5]. In this case, the patient does not have any complaints regarding the diagnosed pathology, but this finding requires further investigation and observation. If symptoms develop, the appropriate therapy should be prescribed. In this regard, the patient was informed about possible course of events and received the necessary recommendations.

Conclusions

Congenital uterine anomalies affect the functioning of the reproductive system and are primarily associated with infertility. Their presence also significantly increases the likelihood of coexisting reproductive system pathology, which requires a comprehensive examination for timely detection and treatment. A multidisciplinary approach, involving collaboration among specialists from different fields, enhances the efficiency of diagnostic

investigations and facilitates the selection of the least invasive yet most effective management strategy for patients with complex pathologies. This clinical case highlights the importance of preventive examinations, which allows early diagnostic of latent pathologies, even in the absence of pronounced clinical symptoms, thereby preventing the likelihood of disease progression and the development of complications.

Financing

This study received no external funding.

Conflict of interests

The authors declare no potential or apparent conflicts of interest related to this manuscript.

Consent to publication

The patient's consent to publish the case report was obtained. All authors have read the manuscript and agreed to its publication.

ORCID ID

and AUTHORS CONTRIBUTION

[0009-0007-9762-5646](https://orcid.org/0009-0007-9762-5646) (B, C, D) Tysovska Ivanna

[0000-0001-6800-310X](https://orcid.org/0000-0001-6800-310X) (A, E, F) Kurochka Valentyna

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

REFERENCES

1. Прокопчук Н.М. Обґрунтування алгоритму пренатальної діагностики вроджених вад розвитку на основі оптимізації УЗД та генетичного консультування [дисертація]. Львів: Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, 2024.
2. Jayaprakasan K, Ojha K. Diagnosis of Congenital Uterine Abnormalities: Practical Considerations. J Clin Med. 2022 Feb 25;11(5):1251. <https://doi.org/10.3390/jcm11051251>
3. Вереснюк Н.С. Корекція якості життя та репродуктивних розладів у жінок з аномаліями розвитку статевих органів [дисертація]. Київ: Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України, 2021.
4. Pfeifer SM, Attaran M, Goldstein J, Lindheim SR, Petrozza JC, Rackow BW, Siegelman E, Troiano R, Winter T, Zuckerman A, Ramaiah SD. ASRM müllerian anomalies classification 2021. Fertil Steril. 2021 Nov;116(5):1238-1252. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.09.025>
5. Qian L, Ding J, Shi L, Yu Q, Zhu J, Huang A. Analysis of hemi-uterus pregnancy outcomes in uterine malformations: a retrospective observational study. BMC Pregnancy Childbirth. 2023 Dec 4;23(1):836. <https://doi.org/10.1186/s12884-023-06136-w>
6. Lee A, Fischer G. Diagnosis and Treatment of Vulvar Lichen Sclerosus: An Update for Dermatologists. Am J Clin Dermatol. 2018 Oct;19(5):695-706. <https://doi.org/10.1007/s40257-018-0364-7>

Клінічний випадок мультидисциплінарного ведення комплексної патології репродуктивної системи на фоні вродженої аномалії розвитку матки у поєднанні з хірургічною патологією

Іванна Тисовська¹, Валентина Курочка²

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

² Кафедра акушерства і гінекології №3, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

Corresponding Author:

Tysovska Ivanna

E-mail: ivannatysovska@gmail.com

Анотація: наведений клінічний випадок є прикладом успішного лікування комплексної патології репродуктивної системи на фоні вродженої аномалії розвитку матки, а саме

повного подвоєння матки та шийки матки з поздовжньою перетинкою верхньої третини піхви, у поєднанні із хірургічною патологією – лівобічною прямою вправимою паховою килою, із застосування симультанного оперативного втручання лапароскопічним доступом. У ході звернення пацієнтки для проходження щорічного профілактичного огляду жодних скарг не було виявлено. Було виконано повноцінне фізикальне, лабораторне та інструментальне обстеження – загальний огляд, огляд та пальпація молочних залоз, гінекологічний огляд, в тому числі огляд у дзеркалах та пальпація органів малого тазу, цитоморфологічне дослідження обох шийок матки, мікроскопічне дослідження виділень із статевих органів та трансвагінальне ультразвукове дослідження органів малого тазу. У зв'язку із виявленням новоутворення в ділянці лівого яєчника, а також ознак атрофічного склерозуючого ліхену проведено дообстеження – визначено онкомаркери яєчників (CA 125, HE4, індекс ROMA), проведено пайпель-біопсію з обох порожнин матки, біопсію вульви та MPT органів малого тазу. Залучено спеціалістів хірургічного профілю через підозру на наявність лівобічної прямої вправимої пахової кили для проведення консилиуму щодо встановлення точного діагнозу та обрання оптимальної терапевтичної тактики. Мультидисциплінарний підхід у веденні пацієнтки показав високу ефективність лікування із застосуванням менш інвазивних методик та створив сприятливий прогноз.

Ключові слова: пахова кила, жіноче непліддя, профілактична медицина, аномалії подвоєння матки, склерозуючий ліхен вульви.



Copyright: © 2025 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: 616.831-005:616.14-005.6-022.7-06:616.831.9-002-07-08

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.2\(154\).2025.48-51](https://doi.org/10.32345/USMYJ.2(154).2025.48-51)

Received: April 15, 2025

Accepted: June 05, 2025

Виклики у веденні та діагностиці ускладнень у пацієнта з тромбозом кавернозного синуса

Маргарита Храновська, Світлана Шоломон

Кафедра неврології, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця,
м. Київ, Україна

Corresponding Author:

Margaryta Khranovska

margostark333@gmail.com

Анотація: висвітлено поширеність та основні етіологічні чинники тромбозу кавернозного синуса, представлено діагностичний алгоритм для виявлення причин і можливих ускладнень цієї патології. Описано клінічне спостереження.

Ключові слова: тромбоз кавернозного синуса, менінгіт, менінгоенцефаліт.

Вступ

Тромбоз кавернозного синуса – тромботична обструкція венозної системи в межах кавернозного синуса, яка може ускладнювати синусит, орбітальний целюліт, фарингіт, отит або після травматичного ушкодження чи хірургічного втручання. Тромбоз кавернозного синуса настільки рідкісний, що дані про захворюваність важко оцінити. Оскільки тромбоз кавернозного синуса становить приблизно від 1% до 4% церебральних венозних і синусових тромбозів (CVST), які мають щорічну захворюваність приблизно від двох до чотирьох на мільйон осіб на рік, можна оцінити, що щорічно частота тромбозу кавернозного синуса може бути приблизно від 0,2 до 1,6 на 100 000 на рік. [1] Різноманітні інфекційні організми можуть спричинити тромбоз кавернозного синуса, хоча більшість із них бактеріальні. *Staphylococcus aureus* може бути причиною двох третин випадків. Інші типові мікроорганізми включають *Streptococcus* (приблизно 20% випадків), *pneumococcus* (5%), грамнегативні види, такі як *Proteus*, *Neisseria meningitidis*, *Pseudomonas*,

Fusobacterium, *Bacteroides*, а також грам-позитивні види, такі як *Corynebacterium* і *Actinomyces*. [2] Майже 1 із 3 людей із тромбозом кавернозного синуса може померти. Деякі люди, які вижили, залишаються з постійними симптомами, такими як судоми, сильний головний біль; також вони можуть мати наслідки, найчастіше параліч третього або шостого черепно-мозкового нерву. Інші ускладнення можуть включати сепсис, менінгіт, субдуральну емпієму, абсцес мозку, сліпоту, пангіпопітуїтаризм тощо. [3,1] Тромбоз кавернозного синуса ще викликає значну захворюваність і смертність сьогодні, навіть за умови лікування. [4]

Мета

Описати унікальний випадок розвитку різноманітних ускладнень тромбозу кавернозного синуса та методи, які використовуються для диференційної діагностики.

Матеріали та методи

Пацієнт з ускладненим тромбозом кавернозного синуса, МРТ, результати дослідження спинномозкової рідини, загально клінічні дослідження.

Опис клінічного випадку

Пацієнт К., 57 років, був доставлений каретою швидкої допомоги зі скаргами на головний біль, відчуття важкості в голові, асиметрію обличчя, слезотечу з правого ока та опущення верхньої повіки правого ока. З анамнезу відомо, що протягом останнього тижня пацієнт відчував незвичний біль у вусі, причина якого залишалась не діагностованою. За два дні до госпіталізації пацієнт звернувся до лікаря, йому було рекомендовано виконати МРТ головного мозку.

Заключення МРТ (від 06.11.24) МР-картина структурних змін правого кавернозного синуса, більш вірогідно, відповідають частковому тромбозу. Помірні прояви хвороби малих судин (церебральна мікроангіопатія).

При госпіталізації: Загальний стан пацієнта середнього ступеню важкості. Шкіра блідо-рожева, чиста. Тургор збережений. ЧДР – 17 за хв. Ритм серцевої діяльності правильний. Тони серця приглушені, аритмічні. АТ – 130/80 мм.рт.ст. Пульс – 84/хв.

Неврологічний статус в день госпіталізації: хворий у свідомості (ШКГ – 15 балів), контактний. Менінгеальних знаків при огляді не виявлено. Птоз повіки правого ока. Зіниці D=S. Фотореакції збережені. Ністагму не має. Ознаки центрального парезу м'язів обличчя праворуч. Парезів кінцівок не виявлено, незначна анізорефлексія сухожилкових та періостальних рефлексів D>S, патологічні ступеневі симптоми не виявлені. С-м Марінеско-Радовичі позитивний з двох сторін. Координаторні проби виконує задовільно. Гіпестезія на лобі справа.

Був встановлений діагноз: тромбоз правого кавернозного синуса.

Для уточнення діагнозу і проведення диференційної діагностики призначили: загальноклінічні аналізи, огляд очного дна, ЕКГ, рентгенографію ОГП, консультацію нейрохірурга та аналіз ліквору.

- Аналіз крові показав підвищення лейкоцитів ($17,5 \cdot 10^9/\text{л}$) за рахунок сегментоядерних гранулоцитів (72%), зниження лімфоцитів (8,2%), підвищення ШОЕ (52 мм/год).

- Коагулограма показала підвищення рівня фібриногену (9,5 г/л) та підвищений протромбіновий індекс (106%).
- Аналізи сечі, біохімічний аналіз крові без змін.
- ЕКГ: ЧСС 90 уд/хв. Ритм синусовий, регулярний. Нормальне положення ЕВС. Помірні зміни міокарда. Неповна блокада правої ніжки пучка Гіса.
- Рентгенографія ОГП: Легеневі поля без патологічних вогнищ та інфільтрацій.
- Консультація нейрохірурга – показів для оперативного лікування не виявлено

Призначено лікування: розчин MgSO_4 5.0 на фізіологічному р-ні Натрію-хлориду 200.0 в/в крап; розчин Новопарин 0.6 п/ш; Таб. Омепразол 20 мг 1т 2р/д перорально; Таб. Левофлоксацин 500мг 1т 2р/д.

Незважаючи на проведене лікування, на четвертий день спостерігалось різке погіршення стану – підвищення температури до 39°C , з'явилися менінгеальні ознаки, у зв'язку з чим проведено люмбальну пункцію, та отримані наступні результати: сіро-жовтий колір, мутність, зниження глюкози ($0,9 \text{ ммоль/л}$). Виявлена клітинно-білкова дисоціація при аналізі СМР, що є ознакою гнійного менінгіту (цитоз 2124 клітин/мкл , з них 95% нейтрофільних гранулоцитів; білок $0,65 \text{ г/л}$). Бактеріологічне дослідження ліквору флору не виявило. Бактеріологічне дослідження виділень із носоглотки на менінгокок – негативне.

- При аналізі ліквору методом ПЛР на HSV1\2, VZV, CMV, EBV, HHV-6,8, Tox. Gondii, B.burfordferi, RPR, MBT – не виявлено.
- Аналіз тестів на ковід та грип були негативними.
- Антитіла до ВІЛ не виявлено.

Після отримання всіх результатів дослідження було діагностовано вторинний гнійний менінгіт.

У зв'язку з важкістю стану був переведений у ВАІТ з діагнозом: Тромбоз кавернозних синусів з обох сторін. Вторинний гнійний менінгіт, середнього ступеню важкості.

Враховуючи дані досліджень і консультацій призначили: Амікацин 500 мг в/в 2р/д,

Меропенем 2г 3р/д, L-лізин есцинат 10.0 + NaCl 0.9% 200.0 в\в крап; Новопарин 0.6 п/ш 1 р\д; Детралекс 1000 мг 2 р \д; Омепразол 40 мг 1 р д; Диклофенак 3.0 в\м 1 р \д;

Незважаючи на проведення лікування, стан хворого продовжував погіршуватись: виникла тотальна офтальмоплегія з двобічним птозом, розбіжною косоокістю обох очей, симптомом Гертвіга-Мажанді, центральний тетрапарез, що свідчило про ураження речовини головного мозку, був запідозрений вторинний менінгоцефаліт, виконано МРТ головного мозку в динаміці.

Результати МРТ (від 04.12.24): МР картина може відповідати проявам тромбозу кавернозних синусів, ускладнена менінгоенцефалітом; вогнищ гострої ішемії в басейні лівої СМА, вогнищ пізньої підгострої ішемії в басейні правої СМА; не виключено, оклюзії обох ВСА, судинної енцефалопатії за візуальною шкалою Fazekas grade 1-2.

- Проведено корекцію антибактеріальної терапії (відміна Амікацину та Меропенему, призначено Гентаміцин 50 мг в/в 2 р/д на 7 днів), що дозволило усунути септичний процес та стабілізувати стан хворого – наріс об'єм рухів очними яблуками, хоча утримувався двобічний напівптоз; наросла сила в кінцівках, хворих почав ходити з двобічною підтримкою; регресував менінгеальний синдром.

Після чого з діагнозом «Стан після перенесеного менінгоенцефаліту у вигляді центрального тетрапарезу двобічної офтальмоплегії. Тромбоз кавернозних синусів з обох сторін. Оклюзія пСА у шийному відділі, мішкоподібна аневризма лівої ВСА в шийному відділі» хворого виписано для продовження відновного лікування та реабілітаційних заходів в амбулаторних умовах.

Обговорення

Унікальність цієї теми обумовлена її рідкісним характером, що поєднується з високою загрозою для життя та значною смерт-

ністю у разі несвоєчасного діагностування та лікування. Літературні дані свідчать, що незважаючи на прогрес у розпізнаванні ТКС за останні роки, діагностика та лікування можуть бути складними через різноманітність основних факторів ризику та відсутність єдиного підходу до лікування. Рання антикоагулянтна терапія та застосування антибіотиків можуть суттєво знизити смертність і ризик неврологічних ускладнень. [5] Цей випадок вирізняється стрімким розвитком ускладнень і низькою ефективністю початкової терапії, незважаючи на вчасну діагностику та розпочате лікування. Раннє виявлення та адекватне лікування інфекцій у ділянці голови є ключовими факторами запобігання розвитку тромбозу кавернозного синуса, знижуючи ризик тяжких ускладнень.

Висновки

Представлене клінічне спостереження демонструє складність діагностики тромбозу кавернозного синуса та попередження його ускладнень, зокрема менінгоенцефаліту. Це свідчить про те, що у пацієнтів з тромбозом кавернозних синусів ускладнення можуть розвиватися стрімко, навіть за умови своєчасно розпочатого та належного лікування цієї патології. Однак, вчасно встановлений діагноз, та розпочате патогенетично обґрунтоване лікування дозволяє уникнути летального випадку.

Фінансування

Дане дослідження не отримало зовнішнього фінансування.

Конфлікт інтересів

Відсутній.

Згода на публікацію

Отримана.

ORCID ID and authors contribution

(A,B,D) Margaryta Khranovska

(C,E,F) Svitlana Sholomon

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.

ЛІТЕРАТУРА

1. Michael C. Plewa; Prasanna Tadi; Mohit Gupta. Cavernous Sinus Thrombosis. July 3, 2023. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448177/>
2. AMBOSS. Cavernous sinus thrombosis [Internet]. Available from: <https://next.amboss.com/us/article/SR0ymf?q=cavernous%20sinus%20thrombosis#Zd78a8727326085a710e116f79dfb2625>
3. NHS. Cavernous sinus thrombosis: Complications [Internet]. Available from: <https://www.nhs.uk/conditions/cavernous-sinus-thrombosis/complications/>
4. emDocs. Cavernous sinus thrombosis [Internet]. Available from: <https://www.emdocs.net/cavernous-sinus-thrombosis/>
5. Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, Appel LJ, Braun LT, Chaturvedi S, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2011 Feb;42(2):517-584. <https://doi.org/10.1161/STR.0b013e31820a8364>

Challenges in the management and diagnosis of complications in a patient with cavernous sinus thrombosis

Margaryta Khranovska, Svitlana Sholomon

Department of Neurology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Corresponding Author:

Margaryta Khranovska

margostark333@gmail.com

Abstract: the prevalence and main etiological factors of cavernous sinus thrombosis are highlighted, a diagnostic algorithm for identifying the causes and possible complications of this pathology is presented. Clinical observation is described.

Keywords: [Cavernous Sinus Thrombosis](#); [Meningitis](#); [Meningoencephalitis](#); [Thrombosis](#); [Complications](#).



Copyright: © 2025 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: 618.15-008.8:616.147:618.16]-002.828-022-07-085:579.882

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.2\(154\).2025.52-57](https://doi.org/10.32345/USMYJ.2(154).2025.52-57)

Received: April 15, 2025

Accepted: June 14, 2025

Клінічний випадок лікування хламідійно-кандидозної мікст-інфекції піхви та шийки матки

Вікторія Осташевська¹, Василь Бенюк², Олена Щерба², Тетяна Ковалюк²,
Лілія Ластовецька²

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

² Кафедра акушерства та гінекології №3, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна.

Corresponding Author:

Viktoriia Ostashevska

E-mail: victoriaost03@gmail.com

Анотація: даний клінічний випадок демонструє успішне лікування пацієнтки з хламідійно-кандидозною мікст-інфекцією піхви та шийки матки. При проведенні клініко-лабораторного дослідження урогенітального вмісту виявлено порушення мікробіоценозу піхви, верифіковані дріжджоподібні гриби роду *Candida* та ДНК *Chlamydia trachomatis*. Імунологічне обстеження показало підвищений вміст антихламідійних та антикандидозних імуноглобулінів М і G й зниження вмісту лізоциму цервікального слизу. Хворій було призначено амбулаторне медикаментозне лікування. В склад комплексу препаратів включено макролідний антибіотик з групи азалідів, протигрибковий засіб з групи триазолів, індуктор синтезу ендогенних α - та γ -інтерферонів, місцевий комбінований антисептичний препарат з вмістом хлоргексидину біглюконату та декспантенолу і пробіотик, що містить лакто- й біфідобактерії. Після проведеного курсу лікування встановлено покращення стану пацієнтки, спостерігалась елімінація грибів роду *Candida* та *Chlamydia trachomatis*, нормалізація мікробіоценозу піхви; зниження титрів як антихламідійних, так і антикандидозних імуноглобулінів в 2 рази та підвищення рівня лізоциму в цервікальному слизу. Протягом року спостереження рецидивів не виявлено. Унікальність мікст-інфекції *Candida albicans* та *Chlamydia trachomatis* полягає в тому, що клінічна симптоматика стерта, позаяк властивості окремих патогенних організмів не сумуються, а виникає принципово новий патогенетичний механізм розвитку захворювання. Це значно ускладнює діагностику й лікування. Саме тому нами була підібрана комбінація препаратів, що сприяють знищенню обидвох збудників, нормалізують мікрофлору піхви та відновлюють місцевий імунітет слизової оболонки піхви та шийки матки, що забезпечує стійкий лікувальний ефект і запобігає можливим рецидивам. Особливу увагу було приділено індивідуальному підходу до лікування, що включав оцінку супутніх захворювань, рівня імунного захисту та особливостей мікробіоценозу піхви у конкретної пацієнтки. Таким чином, цей випадок демонструє високу ефективність комплексної терапії хламідійно-кандидозної мікст-інфекції, що базується на сучасних принципах етіотропного та патогенетичного лікування, враховує особливості мікробного складу та стану місцевого імунітету. Даний підхід дозволяє досягти стійкої ремісії та покращити якість життя пацієнтки. Успішність нашого лікування полягає в тому, що з повною елімінацією збудників, особливо при хронічному рецидивуючому перебігу *Chlamydia trachomatis*, стало можливим попередити негативні ускладнення даного

захворювання, а саме трубно-перитонеальний фактор безпліддя, що дає змогу пацієнтці в майбутньому реалізувати свої репродуктивні плани.

Ключові слова: вульвовагінальний кандидоз, гуморальний імунітет, діагностика, жінки, лікування, мікст-інфекція, піхва, хламідіоз, шийка матки.

Вступ

Запальні захворювання жіночих статевих органів посідають одне з провідних місць серед гінекологічної патології і складають 60–65% амбулаторних хворих. На даний час до 80% таких захворювань проявляються в хронічних уповільнених формах, мають стерту симптоматику, рецидивний характер, низку труднощів при лікуванні. Інфекції нижнього відділу сечостатевого тракту складають до 84%, з переважанням змішаних форм. Синдром вагінальних виділень інфекційної етіології є найчастішою причиною звернень жінок до акушера-гінеколога.

Частота вульвовагінального кандидозу у структурі інфекційних уражень вульви та піхви становить 30–45%, що ставить його на друге місце серед усіх інфекцій цієї локалізації після бактеріального вагінозу. Надмірний ріст грибів роду *Candida*, формуючи патологічні біоплівки в екосистемі сечостатевого тракту, призводить до мікробного дисбіозу, що підвищує ризик зараження інфекціями, які передаються статевим шляхом, наприклад, *Chlamydia trachomatis*.

За даними ВООЗ, щорічно фіксується близько 131 млн нових випадків хламідіозу. Висока частота випадків асоціацій у першу чергу з грибковою інфекцією. За відсутності відповідного лікування ускладненнями урогенітального хламідіозу є запальні захворювання органів малого тазу, що призводять до трубно-перитонеального безпліддя та еktopічної вагітності тощо.

Мета

Метою роботи є представлення випадку успішного лікування хронічної рецидивуючої хламідійно-кандидозної мікст-інфекції піхви та шийки матки.

Матеріали і методи

Для вирішення мети і завдань, поставлених у нашій роботі, виходячи з сучасних

уявлень про епідеміологію і патогенез хламідіозу жіночих статевих органів та вульвовагінального кандидозу, принципів їх лікування і профілактики, ми використали комплекс клініко-лабораторних методів дослідження.

Перед початком дослідження хворій проведено загальноклінічні, інструментальні та лабораторні обстеження відповідно до регламентуючих наказів МОЗ України. Проведено комплексний аналіз соматичного здоров'я, результатів цитологічного дослідження, кольпоскопії, а також спеціальні дослідження, направлені на виявлення інфекційного агента – бактеріоскопічні, бактеріологічні дослідження вмісту піхви й шийки матки, виявлення збудників інфекцій, що передаються статевим шляхом, імуноферментним аналізом сироватки крові для визначення антитіл та полімеразної ланцюгової реакції цервікального слизу. Імунологічні дослідження включали визначення кількісних показників гуморального імунітету у сироватці крові та цервікальному слизу.

Хворій проведена запропонована нами терапія, яка включала: макролідний антибіотик з групи азалідів, протигрибковий засіб з групи триазолів, індуктор синтезу ендогенних α - та γ -інтерферонів, місцевий антисептичний препарат з вмістом хлоргексидину біглюконату та декспантенолу і пробіотик, що містить лакто- й біфідобактерії.

Контроль ефективності лікування оцінювали на підставі динаміки скарг, клінічних симптомів захворювання, ерадикації збудників, за даними імунологічних досліджень на 5, 10 та 20 добу лікування, а також через 1, 3, 6 та 12 місяців після закінчення терапії.

Опис клінічного випадку

Пацієнтка, 29 років, звернулась у амбулаторне відділення акушерсько-гінекологічного спостереження КНП «КМПБ №3» зі скаргами на свербіж у піхві, рясні слизові виділення

молочного кольору, диспареунію, дизуричні прояви.

Дані симптоми турбують жінку періодично протягом останніх 3 років. Загострення – до 5 разів на рік, які пов'язані з перехідними погодними умовами, стресовими ситуаціями, при зміні статевого партнера.

В анамнезі хворої – дискінезія жовчовивідних шляхів. Має шкідливу звичку – палить протягом 10 років (5-6 цигарок на добу).

За гінекологічним анамнезом встановлено: менархе у 11 років, тривалість менструацій – 4-5 днів при циклі в 28 днів, не болючі з помірними виділеннями; статеве життя з 16 років. Жінка не заміжня, не має постійного статевого партнера. Вагітність у найближчий час не планує. Як метод контрацепції використовує монофазний КОК. У 2014 р. – діагностована фолікулярна кіста яєчника (консервативне лікування), 2020 р. – пролікована консервативно з приводу дисплазії шийки матки легкого ступеню CIN I.

При огляді шийки матки та слизової оболонки піхви в дзеркалах встановлено:

- піхва жінки, що не народжувала;
- шийка матки нормальних розмірів, конічної форми, зовнішнє вічко точкоподібне, закрите; гіперемія слизової піхви й піхвової частини шийки матки; набряк слизової піхви зі слідами екскоріацій; рясні слизові виділення молочного кольору.

При бімануальному дослідженні виявлено: шийка матки не болюча при пальпації, туго-еластичної консистенції; тіло матки нормальних розмірів, щільне, безболісне; додатки не визначаються, ділянка їх безболісна; параметрії вільні, склепіння глибокі.

Мікробіологічна діагностика урогенітального вмісту показала: в піхві та шийці матки – лейкоцитоз (30-45 в п/з); виявлені елементи дріжджоподібних грибів роду *Candida* (міцелій та клітини, що брунькуються). Встановлено підвищення рН до 9.

Бактеріологічне дослідження із слизових оболонок жіночих статевих органів встановило порушення мікробіоценозу (*Staphylococcus epidermidis* – 10^3 ; *Staphylococcus saprophyticus* – 10^4 ; *Streptococcus faecalis* – 10^4 ; *E. coli* – 10^6 ; гриби роду *Candida* – 10^6).

ПЛР на ПІСШ виявило ДНК *Chlamydia trachomatis*. ІФА сироватки крові виявив антихламідійні імуноглобуліни в титрах: IgM – 2,84; Ig G – 12,125 S/CO та антикандидозні імуноглобуліни: IgM – 2,4; Ig G – 9,45 S/CO. Імунологічне обстеження цервікального слизу показало зниження вмісту лізоциму (0,09 г/л).

При проведенні PAP-тесту встановлено тип ASCUS. При ВПЛ-тестуванні штами 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 не знайдено.

При відеокольпоскопії виявлені вогнища запалення та ектопія призматичного епітелію. Нами виконана ультразвукова-цервікометрія й виявлено: подовження і потовщення шийки матки в 2,5 разів порівняно з нормою, потовщення ендочервіксу в 3,5 разів; наявні поодинокі множинні ендочервікальні кісти шийки матки розміром >10 мм.

В склад комплексного лікування включено:

- Азитроміцину дигідрат – макролідний антибіотик з групи азалідів. Інгібує синтез білка рибосомами мікроорганізмів, пригнічуючи стадію трасляції. Ефективний щодо *Chlamidia spp.* Призначався в капсулах (500 мг) per os за схемою – 1-й день одноразово 1 г (2 капсули), надалі по 500 мг/добу (1 капсула) протягом 4 днів.
- Флуконазол – протигрибковий засіб з групи триазолів. Селективно інгібує грибові ферменти, необхідні для синтезу ергостеролу, який є структурним компонентом клітинної мембрани грибів. Призначався по 1 капсулі (50 мг) протягом 10 днів.
- Флавоноїди диких злаків, рідкий екстракт яких є індуктором синтезу ендогенних α - та γ -інтерферонів до фізіологічно активного рівня, що підвищує неспецифічну резистентність організму до вірусної та бактеріальної інфекцій. Призначався у краплях (30мл) per os. 1-й тиждень 15 крапель/добу, 2-3-й тиждень – 30 крапель/добу, з 4-го тижня – по 24 краплі/добу за 3 прийоми.
- Місцевий комбінований протимікробний та антисептичний препарат. Хлор-

гексидину біглоконат, що входить до його складу, ефективний щодо дріжджових грибів та *Chlamidia spp.* Декспантенол стимулює регенерацію слизових оболонок, нормалізує клітинний метаболізм, прискорює мітоз та збільшує міцність колагенових волокон. Призначався у вагінальних супозиторіях, 2 рази/добу протягом 7-10 днів.

- Пробіотик, що містить у своєму складі живі пробіотичні організми лакто- і біфідобактерій: *Lactobacillus acidophilus* $2,0 \times 10^9$ КУО, *Lactobacillus rhamnosus* $2,0 \times 10^9$ КУО, *Lactobacillus casei* $1,0 \times 10^9$ КУО, *Lactobacillus reuteri* $2,0 \times 10^9$ КУО, *Lactobacillus plantarum* $1,0 \times 10^9$ КУО, *Lactobacillus fermentum* $1,0 \times 10^9$ КУО, *Bifidobacterium bifidum* $1,0 \times 10^9$ КУО. Відновлює порушення мікробіоценозу піхви і кишечника, стимулює імунну систему, впливає на зниження рН середовища за допомогою молочної кислоти лактобактерій та оцтової і бурштинової кислот біфідобактерій. Призначався по 1 капсулі 2 рази/добу після їжі протягом 2-4 тижнів після курсу антибіотикотерапії.

Всі препарати призначались в стандартних дозуваннях, згідно з діючими положеннями наказів МОЗ України та клінічних настанов.

Обговорення

Результати проведеної комплексної терапії хламідійно-кандидозного цервіковагініту оцінені одразу після курсу лікування через 1, 3, 6 і 12 місяців. Аналіз клінічного перебігу проведеної терапії показав, що скарги перестали турбувати жінку вже на 2-3-й день лікування. Протягом року спостереження рецидивів не виявлено.

Дані лабораторних та інструментальних досліджень після курсу лікування:

- Бактеріологічне та бактеріоскопічне дослідження вагінальних виділень: 2 ступінь чистоти піхви, відсутність грибів роду *Candida*.
- рН-метрія: рН=4,3.
- Кольпоскопія: нормальна кольпоскопічна картина епітелію шийки матки.

– РАР-тест: NILM.

– ПЛР дослідження: відсутність ДНК *Chlamydia trachomatis*.

– Імунологічне обстеження стану гуморального імунітету:

– ІФА: зниження титрів як антихламідійних імуноглобулінів (IgM – відсутні; IgG – 6,85 S/CO), так і антикандидозних імуноглобулінів (IgM – відсутні; IgG – 4,725 S/CO).

– Лізоцим в цервікальному слизу: 0,1 г/л.

– Аналогічна тенденція до нормалізації імунологічних показників зберігалася і в подальшому, та до 6 місяця спостереження досягла референтних значень (антихламідійні IgM – 0; IgG – 0,9 S/CO; антикандидозні IgM – 0; IgG – 0,7 S/CO).

Висновки

1. Рання діагностика хворих з вагінальними виділеннями з використанням сучасного менеджменту обстеження є основою для успішного лікування.

2. Для клінічних проявів даної мікст-інфекції характерна відсутність чітких клінічних ознак кандидозу піхви та хламідіозу, порушення загального біоценозу піхви, шийки матки, уретри, що може служити несприятливим тлом для висхідного інфікування верхніх відділів внутрішніх статевих органів.

3. Запропоноване комплексне лікування у складі антибактеріальної, протигрибкової й імуностимулюючої терапії, а також протигрибкового і репаративного препарату локальної дії, з подальшим призначенням пробіотиків, котрі сприяють відновленню нормальної мікрофлори піхви, є ефективним і патогенетично обґрунтованим при лікуванні хворих із хламідійно-кандидозною інфекцією піхви та шийки матки.

Фінансування

Дане дослідження не отримувало зовнішнього фінансування.

Конфлікт інтересів

Автори засвідчують відсутність конфлікту інтересів.

Згода на публікацію

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

ORCID ID та внесок авторів[0009-0009-6576-9068](https://orcid.org/0009-0009-6576-9068) (B, C, D) Viktoriia

Ostashevska

[0000-0002-5984-3307](https://orcid.org/0000-0002-5984-3307) (A, E, F) Vasyl Beniuk[0000-0002-8776-4403](https://orcid.org/0000-0002-8776-4403) (B, C, D) Olena

Shcherba

[0000-0001-9339-881X](https://orcid.org/0000-0001-9339-881X) (B, E) Tetiana

Kovaliuk

[0000-0002-1085-6457](https://orcid.org/0000-0002-1085-6457) (A, D) Liliia

Lastovetska

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

1. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 15.12.2022 №2264 «Про затвердження стандартів медичної допомоги «Аномальні вагінальні виділення». Клінічна настанова, заснована на доказах – 158 с.
2. Web Annex B. Evidence-to-decision framework and systematic review to update the WHO treatment recommendations for Chlamydia trachomatis. In: Updated recommendations for the treatment of Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis and Treponema pallidum (syphilis), and new recommendations on syphilis testing and partner services. Geneva: World Health Organization; 2024. <https://doi.org/10.2471/B09109> . Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
3. Web Annex C. Evidence-to-decision framework and systematic review for the WHO treatment recommendations for Candida albicans. In: Recommendations for the treatment of Trichomonas vaginalis, Mycoplasma genitalium, Candida albicans, bacterial vaginosis and human papillomavirus (anogenital warts). Geneva: World Health Organization; 2024. <https://doi.org/10.2471/B09106> Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
4. Simone Filardo, Marisa Di Pietro, Giulia Tranquilli, Rosa Sessa /Biofilm in Genital Ecosystem: A Potential Risk Factor for Chlamydia trachomatis Infection//Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology. – 2019. – Issue 1. – 6 p.
5. Michael D. Kruppa, Jeremy Jacobs, Kelsey King-Hook, Keleigh Galloway, Amy Berry, Jennifer Kintner, Judy D. Whittimore, Rolf Fritz, Robert V. Schoborg and Jennifer V. Hall. Binding of Elementary Bodies by the Opportunistic Fungal Pathogen Candida albicans or Soluble β -Glucan, Laminarin, Inhibits Chlamydia trachomatis Infectivity//Frontiers in Microbiology. – 2019. - Sec. Infectious Agents and Disease. - volume 9/ - 10 p. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.03270>
6. Akwah Lilian, Maboulou Valerie, Mohamadou Mansour, Toukap Milaine, Ngoutane Aicha, Djoulde Ibrahima, Enama Franck, Velhima Adamou, Ngonde Essome Marie Chantal. Intravaginal Practices and Chlamydia Trachomatis and Candida Albicans Infection: A Cross-Sectional Study among Women from Various Regions Residing in the City of Yaoundé- Cameroon/ INTERNATIONAL JOURNAL OF HEALTH & MEDICAL RESEARCH. - Volume 03. - Issue 2024. DOI : 10.58806/ijhmr.2024.v3i04n02 Page No. 163-169.
7. Albert Njeru, Joseph Mwafaida. Prevalence of Chlamydia trachomatis and Candida albicans; hospital based study. – 2019. - doi: <https://doi.org/10.1101/701201> . 13 p.
8. Shu-Fang Chiu, Po-Jung Huang, Wei-Hung Cheng, Ching-Yun Huang, Lichieh Julie Chu, Chi-Ching Lee, Hsin-Chung Lin, Lih-Chyang Chen, Wei-Ning Lin, Chang-Huei Tsao, Petrus Tang, Yuan-Ming Yeh and Kuo-Yang Huang/ Vaginal Microbiota of the Sexually Transmitted Infections Caused by Chlamydia trachomatis and Trichomonas vaginalis in Women with Vaginitis in Taiwan. – Microorganisms 2021, 9(9), 1864;
9. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9091864>.
10. Jianhui Zhao, Jingwei Shui , Lipei Luo , Cailing Ao, Hongqing Lin, Yuanhao Liang, Li Wang, Haiying Wang, Hongliang Chen and Shixing Tang/Identification and characterization of mixed infections of Chlamydia trachomatis via high-throughput sequencing. Frontier Microbiology. 2022 Nov 10;13:1041789. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.1041789>
11. Madhavi Kirti; Sumathi Muralidhar; Rekha Bharti; Niti Khunger/Mixed infections in sexually transmitted genital discharge diseases: The clinician's dilemma and the microbiologist's rescue act/Journal of Clinical Images and Medical Case Reports. – 2023. – Volume 4. – 3 p.
12. Rebecca Jeanmonod; Venu Chippa; Donald Jeanmonod/Vaginal candidiasis. StatPearls Publishing. – 2024.
13. Kimberly A. Workowski, MD; Laura H. Bachmann, MD; Philip A. Chan, MD; Christine M. Johnston, MD; Christina A. Muzny, MD; Ina Park, MD; Hilary Reno, MD; Jonathan M. Zenilman, MD; Gail A. Bolan, MD. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. - Recommendations and Reports/ July 23, 2021 / 70(4);1–187.
14. European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge (2018).
15. Катерина Пашинська. Candida albicans і вульвовагінальний кандидоз: молекулярні механізми патогенезу та сучасні терапевтичні підходи. Медичні аспекти здоров'я жінок. 2 (154)'2024.
16. Yen-Pin Lin, Wei-Chun Chen,Chao-Min Cheng, Ching-Ju Shen. Vaginal pH Value for Clinical Diagnosis and Treatment of Common Vaginitis. Diagnostics (basal). 2021 Oct 27;11(11):1996. doi:10.3390/diagnostics11111996.

Clinical case of treatment of chlamydial-candidiasis mixed infection of the vagina and cervix

Viktoriia Ostashevska¹, Vasyl Beniuk², Olena Shcherba², Tetiana Kovaliuk²,
Liliia Lastovetska²

¹ Student, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

² Department of Obstetrics and Gynecology №3, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Corresponding Author:

Viktoriia Ostashevska

victoriaost03@gmail.com

Abstract: this clinical case demonstrates the successful treatment of a patient with chlamydial-candidiasis mixed infection of the vagina and cervix. During the clinical and laboratory examination of the urogenital contents, a violation of the vaginal microbiocenosis was detected, yeast-like fungi of the genus *Candida* and *Chlamydia trachomatis* DNA were verified. Immunological examination showed an increased content of antichlamydial and anticandidiasis immunoglobulins M and G and a decrease in the content of lysozyme in cervical mucus. The patient was prescribed outpatient drug treatment. The complex of drugs included a macrolide antibiotic from the azalide group, an antifungal agent from the triazole group, an inducer of the synthesis of endogenous α - and γ -interferons, a local combined antiseptic preparation containing chlorhexidine bigluconate and dexpanthenol, and a probiotic containing lacto- and bifidobacteria. After the course of treatment, the patient's condition improved, the elimination of *Candida* fungi and *Chlamydia trachomatis* was observed, the vaginal microbiocenosis was normalized; the titers of both antichlamydial and anticandida immunoglobulins decreased by 2 times and the level of lysozyme in cervical mucus increased. During the year of observation, no relapses were detected.

The uniqueness of the mixed infection of *Candida albicans* and *Chlamydia trachomatis* lies in the fact that the clinical symptoms are erased, since the properties of individual pathogenic organisms do not add up, and a fundamentally new pathogenetic mechanism of disease development arises. This significantly complicates diagnosis and treatment. That is why we have selected a combination of drugs that contribute to the destruction of both pathogens, normalize the vaginal microflora and restore local immunity of the vaginal mucosa and cervix, which provides a stable therapeutic effect and prevents possible relapses. Particular attention was paid to an individual approach to treatment, which included an assessment of concomitant diseases, the level of immune defense and the characteristics of the vaginal microbiocenosis in a particular patient. Thus, this case demonstrates the high effectiveness of complex therapy for chlamydial-candidiasis mixed infection, which is based on modern principles of etiotropic and pathogenetic treatment, takes into account the characteristics of the microbial composition and the state of local immunity. This approach allows achieving stable remission and improving the patient's quality of life. The success of our treatment lies in the fact that with the complete elimination of pathogens, especially in the chronic recurrent course of *Chlamydia trachomatis*, it became possible to prevent negative complications of this disease, namely the tubo-peritoneal factor of infertility, which allows the patient to realize her reproductive plans in the future.

Keywords: [cervix](#); [humoral immunity](#); [mixed infection](#); [treatment](#); [vagina](#); [vulvovaginal candidiasis](#); [women](#); chlamydiosis, diagnostics.



Copyright: © 2025 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: 617.735-008.63-06-072.1-08-053.9

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.2\(154\).2025.58-63](https://doi.org/10.32345/USMYJ.2(154).2025.58-63)

Received: April 15, 2025

Accepted: June 10, 2025

Порівняння клінічних випадків пацієнтів з ексудативною формою вікової дегенерації макули після стандартного лікування та відмови від лікування

Аліна Дзюба

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

Corresponding Author:

Alina Dziuba

dziubaalina7@gmail.com

Анотація: дані клінічні випадки свідчать про високу ефективність використання анти-VEGF препарату та позитивну динаміку в лікуванні ексудативної форми вікової дегенерації макули згідно стандартних протоколів у пацієнтки Ч. та негативну динаміку в пацієнтки Т., яка відмовилася від лікування. Обстеження хворих проводилося на початку спостереження, через 12 та 24 тижні. Досліджували гостроту зору та проводили оптичну когерентну томографію. У пацієнтки Ч. після трьох інтравітреальних ін'єкцій анти-VEGF препарату афліберсепт (1 раз на 4 тижні) спостерігалось підвищення гостроти зору та регрес ознак ексудативної форми вікової дегенерації макули за даними сканограм оптичної когерентної томографії.

Ключові слова: вікова дегенерація макули, ексудативна форма, субретинальна неоваскулярна мембрана, анти-VEGF терапія.

Вступ

Вікова дегенерація макули (ВМД) – це захворювання, що характеризується дегенеративним процесом в хоріоїдеї, мембрані Бруха і пігментному епітелію сітківки (ПЕ), включаючи фоторецептори в макулі [1]. Наразі відомо, що більш ніж 25 мільйонів людей страждають на ВМД, а кожного року кількість нових випадків складає 500 000 [2].

Ексудативна форма ВМД складає близько 10% від усіх форм ВМД, головним чином уражає макулу і є найпоширенішою причиною порушення центрального зору та сліпоти у розвинених країнах серед літнього населення [3].

Ексудативна форма ВМД на пізній стадії характеризується хоріоїдальною неоваскуляризацією – субретинальною неоваскулярною мембраною (СНМ), при якій незрілі кровоно-

сні судини ростуть у напрямку до сітківки від підлеглої судинної оболонки. За відсутності лікування протягом кількох місяців СНМ може призвести до формування субретинального фіброзного рубця та втрати зору. Оцінка СНМ здійснюється за допомогою оптичної когерентної томографії, яка дозволяє виявити характерні ураження, спричинені неоваскуляризацією [4,5].

Мета

Порівняти клінічні випадки пацієнтів з ексудативною формою вікової дегенерації макули після стандартного лікування анти-VEGF препаратом та відмови від лікування.

Опис клінічних випадків

Обстеження та лікування пацієнтів проводилися на базі офтальмологічного відділення КНП «Київська міська клінічна лікарня №9». Гостроту зору досліджували за допомогою

таблиць LogMAR ETDRS, визначалася кількість правильно прочитаних знаків. Оптична когерентна томографія (ОКТ) макулярної зони сітківки проводилася на томографі Dri OCT Triton plus (Topcon, Японія).

Пацієнтка Ч., 72 роки, звернулася зі скаргами на зниження зору на правому оці, порушення сприйняття кольору та викривлення контурів предметів. Із анамнезу відомо, що зір на правому оці поступово знижувався протягом 2,5 місяців.

При огляді: гострота зору правого ока – 62 знаки не коригує (н/к), лівого ока – 88 знаків. Внутрішньоочний тиск (ВОТ): праве око – 19 мм. рт. ст., ліве око – 20 мм. рт. ст.

Об'єктивно: за даними біомікроскопії зовнішній відділ обох очей без особливостей, в кришталиках початкові помутніння, скловидне тіло прозоре. При офтальмоскопії: на правому оці в макулярній зоні виявлено вогнища гіпо- та гіперпигментації ПЕ, невелике неправильної форми вогнище з набряком – підозра на приховану СНМ. На очному дні лівого ока патології не виявлено.

Пацієнтка Т., 74 роки, звернулася зі скаргами на зниження зору на правому оці, порушення сприйняття кольору та «блискавки» перед правим оком. Із анамнезу відомо, що зір на правому оці поступово знижувався протягом 1,5 місяці.

При огляді: гострота зору правого ока з корекцією сферою (корр. sph) +1,0 D = 76 знаків, лівого ока з корр. sph +1,5 D = 85 знаків. ВОТ: праве око – 19 мм. рт. ст., ліве око – 18 мм. рт. ст.

Об'єктивно: за даними біомікроскопії зовнішній відділ обох очей без особливостей, в кришталиках початкові помутніння, скловидне тіло прозоре. При офтальмоскопії: на правому оці в макулярній зоні виявлено набряк, вогнища дезорганізації ПЕ – підозра на СНМ. На очному дні лівого ока патології не виявлено.

На ОКТ-сканограмах правого ока пацієнтки Ч. на момент обстеження виявлено ознаки прихованої СНМ, незначне відшарування нейроепітелію. Товщина сітківки в fovea склала 205 мкм (Рис.1). Дані ОКТ макулярної зони сітківки лівого ока в межах норми.

У пацієнтки Т. на ОКТ-сканограмах правого ока на момент обстеження виявлено деформацію фовеального контуру, порушення комплексу ПЕ та лінії зчленування зовнішніх і внутрішніх сегментів фоторецепторів, дезорганізацію шару ПЕ, приховану невелику СНМ. Товщина сітківки в fovea склала 219 мкм (Рис.2). Дані ОКТ макулярної зони сітківки лівого ока в межах норми.

Встановлено клінічний діагноз обом пацієнткам: вікова дегенерація макули, ексудативна форма правого ока.



Рис. 1. ОКТ-сканограма макулярної зони сітківки правого ока пацієнтки Ч. на момент обстеження

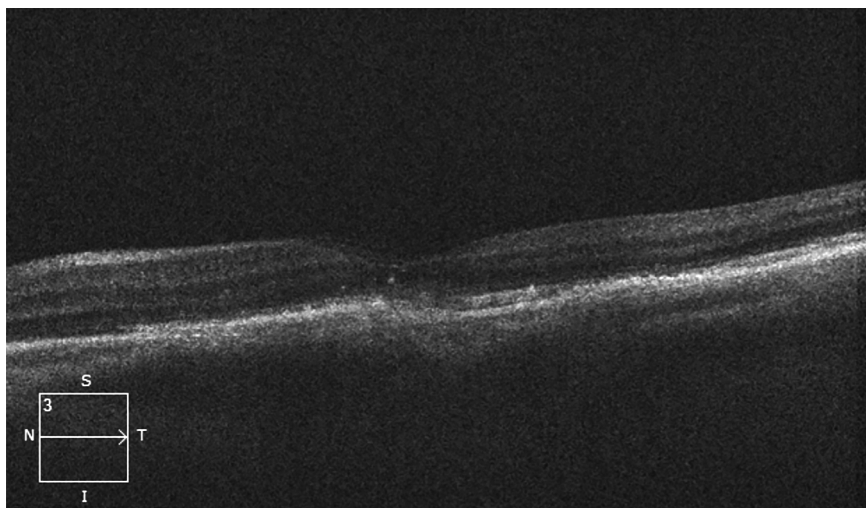


Рис. 2. ОКТ-сканограма макулярної зони сітківки правого ока пацієнтки Т. на момент обстеження

Пацієнтці Ч. проведено три завантажувальні дози анти-VEGF (фактор росту ендотелію судин) препарату афліберсепт шляхом інтравітреальних ін'єкцій з інтервалом в 4 тижні згідно протоколу лікування.

Пацієнтка Т. відмовилася від запропонованого лікування згідно стандартів лікування даного захворювання, а саме анти-VEGF терапії та попереджена про несприятливий прогноз розвитку захворювання у випадку відмови від лікування.

Контрольний огляд обох пацієнток був проведений через 12 тижнів, де на ОКТ-сканогамі макулярної зони правого ока па-

цієнтки Ч. СНМ практично регресувала, залишилася дезорганізація ПЕ. Товщина сітківки в fovea склала 176 мкм (Рис.3). Гострота зору правого ока через 12 тижнів становила 82 знаки н/к, лівого ока – 88 знаків.

На ОКТ-сканогамі правого ока пацієнтки Т. через 12 тижнів збільшилася деформація фовеального контуру, з'явився кістозний набряк нейроепітелію, зменшилася диференціація шарів нейроепітелію, значно збільшилася СНМ. Товщина сітківки в fovea склала 385 мкм (Рис.4). Гострота зору через 12 тижнів правого ока з корр. sph +1,0 D = 49 знаків, лівого ока з корр. sph +1,5 D = 84 знаки. Від

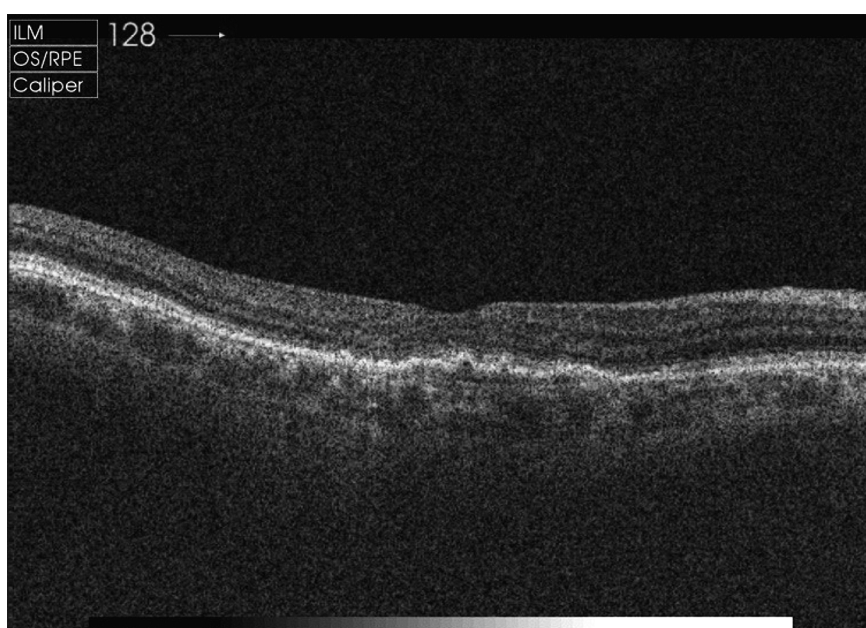


Рис. 3. ОКТ-сканограма макулярної зони сітківки правого ока пацієнтки Ч. через 12 тижнів

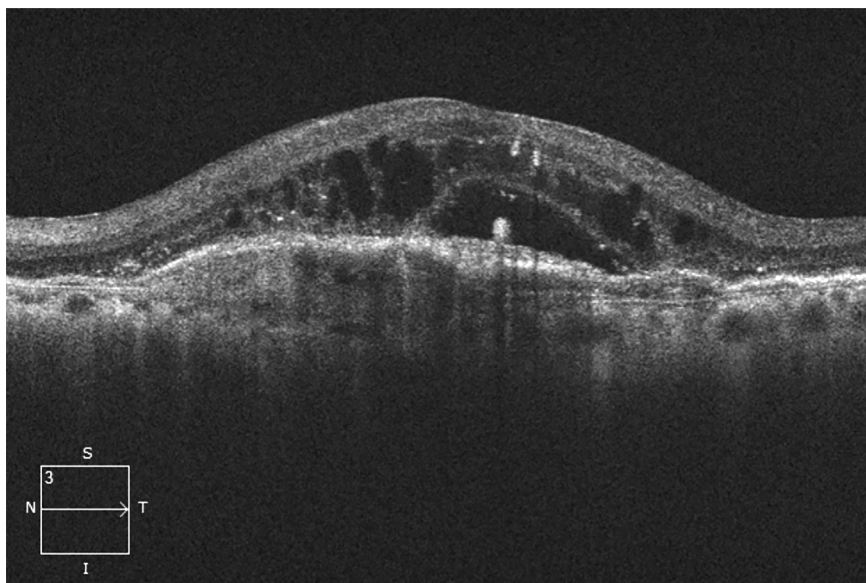


Рис. 4. ОКТ-сканограма макулярної зони сітківки правого ока пацієнтки Т. через 12 тижнів

запропонованого лікування згідно стандартів хвора відмовилася.

Обом пацієнткам було призначено контрольний огляд через 4 тижні, але пацієнтки на огляд не з'явилися. Наступний контрольний огляд пацієнтів був проведений тільки через 24 тижні від початку спостереження. За даними ОКТ в першій пацієнтки на правому оці СНМ незначно збільшилася, відмічалася дезорганізація ПЕ. Товщина сітківки в fovea склала 171 мкм (Рис.5). Показники гостроти зору правого ока склали 77 знаків н/к, лівого

ока – 87 знаків. Пацієнтці рекомендовано наступну ін'єкцію анти-VEGF препарату згідно протоколу лікування.

В пацієнтки Т. на правому оці за даними ОКТ збільшилися деформація фовеального контуру, кістозний набряк нейроепітелію та СНМ, з'явилося відшарування нейроепітелію. Товщина сітківки в fovea склала 483 мкм (Рис.6). Гострота зору правого ока з корр. sph +1,0 D = 23 знаків, лівого ока з корр. sph +1,5 D = 85 знаків. Пацієнтці рекомендовано терміново почати анти-VEGF терапію.

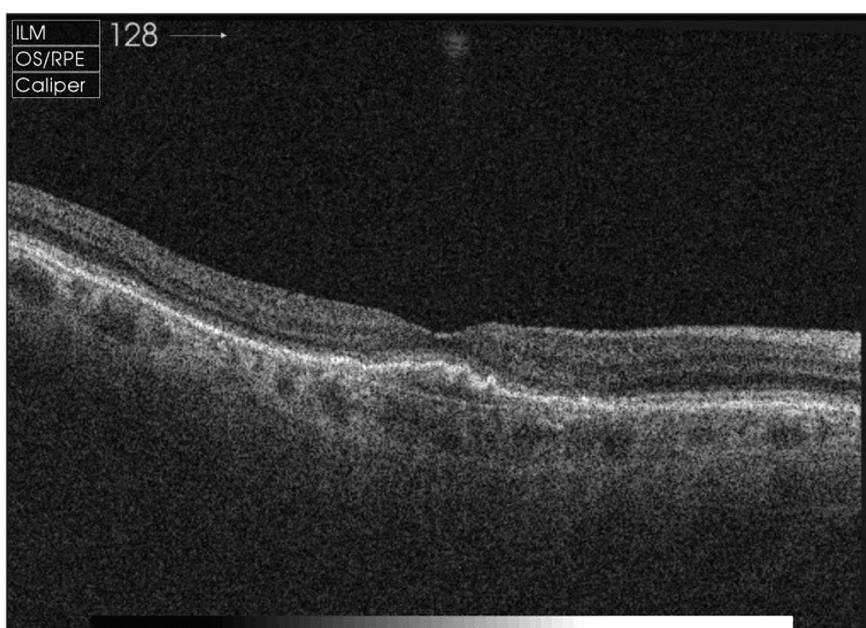


Рис. 5. ОКТ-сканограма макулярної зони сітківки правого ока пацієнтки Ч. через 24 тижні

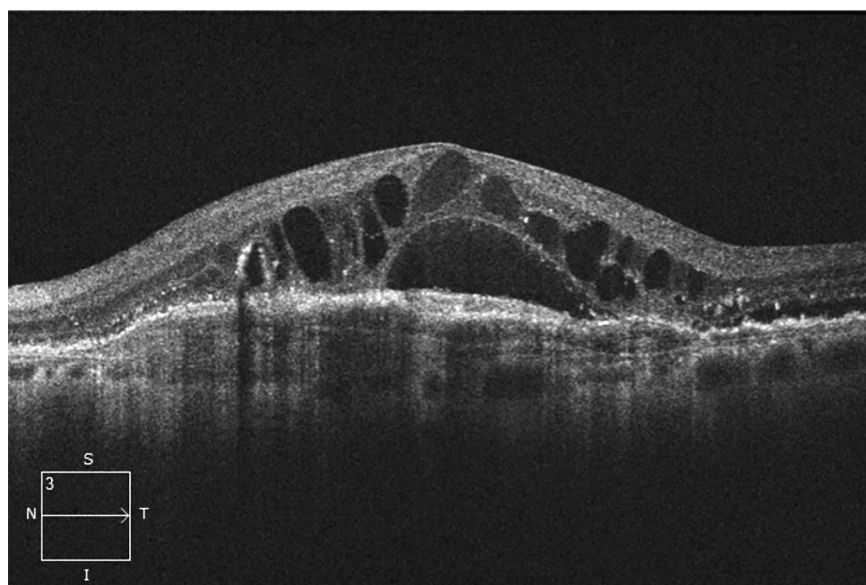


Рис. 6. ОКТ-сканограма макулярної зони сітківки правого ока пацієнтки Т. через 24 тижні

Обговорення

Вікова дегенерація макули є мультифакторним захворюванням переважно людей понад 50 років, яке призводить до втрати центрального зору [6]. Більшість методів лікування ексудативної форми ВМД спрямовані на СНМ [7].

Наразі анти-VEGF терапія стабілізує та значно покращує зір у переважної більшості пацієнтів [4,5].

Використання анти-VEGF терапії підтримує гостроту зору більш ніж у 90% пацієнтів та є основним методом лікування ексудативної форми ВМД, спрямована на зупинку росту нових судин, попереджуючи подальше ураження макули та втрату зору [8,9].

Анти-VEGF препарат афліберсепт є препаратом першої лінії лікування ВМД, що представляє собою рекомбінантний синтез-білок рецепторів VEGF, який може специфічно зв'язувати VEGF-A, VEGF-B та фактор росту тромбоцитів (PDGF), гіперсекреція яких призводить до аномального розповсюдження кровоносних судин [10]. Внаслідок даних ефектів препарату вдається досягнути стабілізації стану, регресування СНМ та поліпшення гостроти зору.

Висновки

Наведені клінічні випадки показують суттєву різницю в динаміці захворювання при вчасному лікуванні згідно протоколів лікування та без лікування.

В пацієнтки Ч. гострота зору та мікроструктура макулярної зони за даними ОКТ значно покращилися в той час, коли в пацієнтки Т. динаміка захворювання негативна.

Фінансування

Дана стаття не отримувала зовнішнього фінансування.

Конфлікт інтересів

Конфлікт інтересів відсутній, стаття не є предметом комерційної зацікавленості та винагороди.

Згода на публікацію

Пацієнти надали згоду на публікацію статті.

ORCIDID та внесок авторів

(A, B, C, D, E, F) Alina Dziuba

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

1. Morkhat MB, Marchenko LN, Dalidovich AA. Diagnosis and treatment of age-related macular degeneration. Vitebsk: VSMU; 2015. p.77.
2. Papadopoulos Z. Recent Developments in the Treatment of Wet Age-related Macular Degeneration. Curr Med Sci [Internet]. 2020 Oct;40(5):851-857. doi: 10.1007/s11596-020-2253-6
3. Hobbs SD, Tripathy K, Pierce K. Wet age-related macular degeneration (AMD). StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan. 2024 Aug 11. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572147/>
4. Sheth JU, Stewart MW, Narayanan R, Anantharaman G, Chandran K, Lai TYY et al. Surv Ophthalmol [Internet]. 2024 Aug 31:S0039-6257(24)00095-X. doi: 10.1016/j.survophthal.2024.08.003.
5. Ambati J, Fowler BJ. Mechanisms of age-related macular degeneration. Neuron [Internet]. 2012 Jul 12;75(1):26–39. doi: 10.1016/j.neuron.2012.06.018
6. Marchesi N, Capietri M, Pascale A, Barbieri A. Different Therapeutic Approaches for Dry and Wet AMD. Int J Mol Sci [Internet]. 2024 Dec 4;25(23):13053. doi: 10.3390/ijms252313053
7. Yla B., Mfa B., Jca B., Li S., Dai X., Shan G., et al. Repurposing bortezomib for choroidal neovascularization treatment via antagonizing vegf-a and pdgf-d mediated signaling. Exp. Eye Res [Internet]. 2021 Mar;204:108446. doi: 10.1016/j.exer.2021.108446.
8. Marchesi N, Capietri M, Pascale A, Barbieri A. Different Therapeutic Approaches for Dry and Wet AMD. Int J Mol Sci [Internet]. 2024 Dec 4;25(23):13053. doi: 10.3390/ijms252313053
9. Bauman CR, Sørensen TL, Karcher H, Freitas RL, Becher A, Balez S, et al. Efficacy and safety of brolucizumab in age-related macular degeneration: a systematic review of real-world studies. Acta Ophthalmol [Internet]. 2023 Mar;101(2):123-139. doi: 10.1111/aos.15242
10. Song D, Liu P, Shang K, Ma Y. Application and mechanism of anti-vegf drugs in age-related macular degeneration. Front Bioeng Biotechnol [Internet]. 2022 Sep 23;10:943915. doi: 10.3389/fbioe.2022.943915

Comparison of clinical cases of patients with exudative form of age-related macular degeneration after standard treatment and refusal of treatment

Alina Dziuba

Student, O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Corresponding Author:

Alina Dziuba

dziubaalina7@gmail.com

Abstract: these clinical cases indicate high effectiveness of using anti-VEGF drug and positive dynamics in the treatment of exudative form of age-related macular degeneration according to standard protocols in patient Ch. and negative dynamics in patient T., who refused treatment. Examination of patients was carried out at the beginning of observation, after 12 and 24 weeks. Visual acuity was examined and optical coherence tomography was performed. In patient Ch. After three intravitreal injections of the anti-VEGF drug aflibercept (once every 4 weeks), visual acuity improved and signs of exudative age-related macular degeneration regressed as assessed by optical coherence tomography scans.

Keywords: Age-Related Macular Degeneration; Optical Coherence Tomography; Ophthalmology; Choroidal Neovascularization; Blindness; exudative age-related macular degeneration, subretinal neovascular membrane, anti-VEGF therapy.



Copyright: © 2025 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: 616.8-009.5-06:616.832.2-008.63:616.833-002-07

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.2\(154\).2025.64-68](https://doi.org/10.32345/USMYJ.2(154).2025.64-68)

Received: April 15, 2025

Accepted: June 13, 2025

Критерії встановлення діагнозу мультифокальної моторної невропатії без блоків проведення: аналіз клінічного випадку

Світлана Мішура, Марія Прокопів, Тетяна Ілляш

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

Corresponding Author:

Svitlana Mishura

svetams25102000@gmail.com

Анотація: стаття присвячена визначенню клінічних особливостей мультифокальної моторної невропатії без блоків проведення базуючись на даних літератури, клінічних та електрофізіологічних результатах обстеження пацієнтки. В статті наведені сучасні дані про поширеність, труднощі своєчасної діагностики та основні клінічні особливості мультифокальної моторної невропатії. Описано клінічний випадок. Обстежено пацієнтку З., 55 років, яка скаржилася на слабкість у кінцівках, болючі судоми у м'язах та порушення ходи. В 2010 р. почала відчувати слабкість у правій кисті, утруднення її розгинання. Через кілька місяців з'явилася слабкість у лівій нозі. В 2014 р. слабкість правої кисті стала значною, а в 2018 р. відчула слабкість правої ноги. Хворій раніше було встановлено діагноз спінальної аміотрофії. Сімейний анамнез не обтяжений. В неврологічному статусі: значний периферичний, більше дистальний тетрапарез, особливо справа, відсутні тильні згинання обох кистей та правої стопи, значні м'язові атрофії у дистальних відділах кінцівок, більше в руках, особливо правій. Тонус м'язів верхніх кінцівок низький, нижніх – децю знижений, глибокі рефлексивні з рук, ніг та підшовні відсутні, чутливих розладів не показує. ЕМГ-ознаки хронічного неврогенного процесу, блоків проведення не виявлено. Проведено диференційну діагностику з бічним аміотрофічним склерозом, спінальною м'язовою атрофією, хронічною запальною демієлінізуючою полірадикулоневропатією. У пацієнтки виявлено такі основні клінічні ознаки хвороби – повільний поступовий початок захворювання, розлади одразу в кількох рухових нервах, що виникали по чергово через кілька місяців, асиметрія порушень. Також діагностовано допоміжні електрофізіологічні критерії – ознаки аксонального ураження рухових і частково чутливих волокон усіх периферичних нервів без блоків проведення. Вказані клінічні та допоміжні електрофізіологічні показники підтверджують літературні дані про клінічні особливості ММН і свідчать про наявність мультифокальної моторної невропатії без блоків проведення.

Ключові слова: мультифокальна моторна невропатія, бічний аміотрофічний склероз, спінальна м'язова атрофія, хронічна запальна демієлінізуюча полірадикулоневропатія.

Вступ

Мультифокальна моторна невропатія (ММН) без блоків проведення є однією з форм імуноопосередкованих невропатій. Основним клінічним критерієм захворювання є

прогресуюча асиметрична м'язова слабкість в кінцівках, яка частіше помітна в їх дистальних відділах. За даними літератури виявлення блоків проведення хоча б в одному руховому нерві тривало вважалося основною знахід-

кою для диференційної діагностики між моторною невропатією та ураженням тіл нижніх мотонейронів [1]. Проте зосередження уваги лише на наявності блоків проведення може призвести до відтермінування встановлення вірного діагнозу та вчасного призначення етіопатогенетичної терапії, а відтак до виникнення стійкого неврологічного дефіциту [2]. За даними літератури пацієнти з ММН, які не відповідають електрофізіологічним критеріям блокування проведення, демонструють інші ознаки демієлінізуючих невропатій, включаючи тимчасову вогнищеву дисперсію, невеликі перепади амплітуди між проксимальними та дистальними стимуляційними ділянками, які не відповідають суб'єктивно визначеним межам, тривалі дистальні затримки та уповільнення фокальної провідності. На відміну від справжніх блоків провідності, дані електрофізіологічні знахідки не можуть пояснити наявності слабкості у пацієнтів, але можуть бути корисними для подальшої диференційної діагностики [3,4].

Затримка в діагностиці ММН є звичайним явищем. Зазвичай підтвердження діагнозу займає більше року. Позаяк ММН зустрічається не часто, з поширеністю 1 випадок на 100000 населення, розпізнавання характерних її клінічних ознак та проведення диференційної діагностики із хворобами, що мають схожу симптоматику, може бути складним завданням, особливо, коли ці захворювання є більш поширеними [2]. ММН-асоційовану м'язову слабкість нерідко пов'язують з іншими захворюваннями, найчастіше з бічним аміотрофічним склерозом (БАС), спінальною м'язовою атрофією (СМА), міозитом з внутрішньоклітинними включеннями, хронічною запальною демієлінізуючою полірадикулоневропатією (ХЗДП), тунельними синдромами та радикулопатіями [5]. Тому вивчення особливостей клінічних проявів ММН без блоків проведення, електрофізіологічних ознак хвороби є актуальним та корисним для своєчасної діагностики хвороби.

Мета

Визначити основні клінічні особливості мультифокальної моторної невропатії без блоків проведення, базуючись на даних лі-

тератури, клінічних та електрофізіологічних результатах обстеження пацієнтки.

Матеріали і метод

Проведено клінічне обстеження пацієнтки 3., 55 років, яка перебувала у неврологічному відділенні КНП «Свято-Михайлівська клінічна лікарня м. Києва».

Опис клінічного випадку

До відділення пацієнтка звернулася з метою уточнення діагнозу. Скаржилася на слабкість у кінцівках, болючі судоми у м'язах та порушення ходи. Хворіє з 2010 р., коли почала відчувати слабкість у правій кисті з утрудненням її розгинання у променево-зап'ястному суглобі. Через кілька місяців з'явилася слабкість у лівій нозі. З 2014 р. слабкість правої кисті стала значною, а з 2018 р. доєдналася ще слабкість правої ноги. Хворій раніше було встановлено діагноз спінальної аміотрофії. Сімейний анамнез не обтяжений. Пацієнтка надала результати раніше проведених обстежень. ЕНМГ (14.03.2024): сенсомоторна аксонально-демієлінізуюча поліневропатія, переважно правої стопи (ХЗДП). Було проведено МРТ шийного, грудного та попереково-крижового відділів хребта, яка не підтвердила вертеброгенну етіологію клінічних проявів хвороби.

Неврологічний статус. Свідомість ясна, правильно орієнтована, менінгеальні знаки відсутні. Мова не порушена. Поля зору збережені. Очні щілини симетричні, зіниці D=S, фотореакції – збережені. Об'єм рухів очних яблук повний, конвергенція збережена, ністагму немає. Носогубні зморшки асиметричні, ймовірно через асиметрію лицевого скелету. Язик в роті та при активному його висовуванні – без відхилення від середньої лінії. Бульбарних розладів немає. Значний периферичний, більше дистальний тетрапарез, особливо справа. Відсутні тильні згинання обох кистей та правої стопи. Контрактур немає. Значні м'язові атрофії у дистальних відділах кінцівок, більше в руках, особливо правій. Тонус м'язів верхніх кінцівок низький, нижніх – з тенденцією до зниженого. Глибокі рефлексії з рук, ніг та підшовні відсутні, патологічні рефлексії не викликаються. Чутливих розладів не показує. Хода – степаж справа.

Результати проведеної повторно ЕНМГ/ЕМГ (26.11.24): ознаки аксонального ураження рухових і частково чутливих волокон усіх периферичних нервів. При голковій ЕМГ в обстежених м'язах верхніх та нижніх кінцівок отримано ознаки хронічного нейрогенного процесу; блоків проведення не виявлено.

Обговорення

Виявлені у пацієнтки рухові неврологічні порушення можливі при БАС, СМА, ХЗДП. БАС клінічно проявляється асиметричною м'язовою слабкістю без втрати чутливості [6]. У своїй класичній формі хвороба характеризується наявністю ознак ураження мотонейронів в одній кінцівці або сегменті тіла, або в декількох сегментах одразу. Деякі пацієнти з БАС мають форми захворювання, які можуть включати переважно прояви ураження верхніх або нижніх мотонейронів, тоді як у інших випадках можуть розвинути симптоми, які обмежуються бульбарними (прогресуючий бульбарний параліч), шийними (синдром звисаючих рук) або попереково-крижовими (синдром звисаючих ніг) сегментами. У обстеженої хворої виявлено не міотомний розподіл м'язової слабкості, а мультифокальний патерн, який відповідає ураженням нервів. Тоді як слабкість м'язів при БАС слідує за розподілом, який можна відобразити відповідно до сегментів спинного мозку. Зазвичай парези при БАС прогресують за передбачуваною схемою, оскільки уражаються суміжні сегменти спинного мозку, а при ММН м'язова слабкість може прогресувати поетапно з періодами стабільного процесу та непередбачуваним поширенням від нерва до нерва, що спостерігається у даної хворої [7]. На відміну від БАС, при якому середня тривалість життя становить 3-5 років після появи симптомів, захворювання обстежуваної пацієнтки перебігає понад 13 років і не є загрозливим для життя [8,9].

СМА включає групу спадкових захворювань, з ураженням мотонейронів. Хвороба розвивається дуже рано у пацієнтів з СМА I, II та III типів, проте IV тип може дебютувати в ранньому дорослому віці. Але м'язова слабкість при СМА IV типу розвивається симетрично в проксимальних відділах нижніх

кінцівок, а не в дистальних, що притаманно ММН і спостерігається у обстежуваної пацієнтки [10]. ХЗДП це імуніопосередкована невропатія, що спричиняє виникнення м'язової слабкості та розладів чутливості. Мультифокальна ХЗДП є варіантом дуже подібним за клінікою до хвороби пацієнтки, але відрізняється наявністю уражень сенсорних волокон, особливо порушень глибокої чутливості, чого не виявлено у обстеженої пацієнтки [11].

Висновки

У обстеженої хворої нами виявлені клінічні особливості ММН, які підтверджують літературні дані про цю хворобу. Це – повільний поступовий початок захворювання, наявність рухових розладів одразу в кількох рухових нервах, що виникали почергово через кілька місяців, асиметрія порушень, значна слабкість у кистях, відсутність чутливих розладів. Базуючись на цих клінічних критеріях, беручи до уваги відсутність блоків проведення за результатами ЕНМГ та провівши диференційну діагностику із захворюваннями, що мають подібну симптоматику, ми виставили пацієнтці клінічний діагноз – мультифокальна моторна невропатія без блоків проведення у вигляді дистального тетрапарезу, з глибоким парезом розгиначів кистей та стоп, більше справа, зі значним порушенням функції ходи та самообслуговування. Проведене уточнення діагнозу є важливим для вирішення подальшої тактики медикаментозного лікування і проведення реабілітаційних заходів.

Фінансування

Дане дослідження не отримало зовнішнього фінансування.

Конфлікт інтересів

Автори засвідчують відсутність конфлікту інтересів.

Згода на публікацію

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

Згода на публікацію

від пацієнтки отримана поінформована згода.

ORCID та внесок авторів

[0000-0002-1602-2381](https://orcid.org/0000-0002-1602-2381) (A, B, C, D) Svitlana Mishura

[0000-0001-5467-3946](#) (A, E, F) Maria Prokopiv
[0000-0003-0902-4597](#) (A, E, F) Tetiana Illiash

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.

ЛІТЕРАТУРА

1. Allen JA, Parry GJ. Acquired Immunologic Neuropathies. Semin Neurol. 2015 Aug;35(4):398-406. doi: 10.1055/s-0035-1558974. Epub 2015 Oct 6. PMID: 26502763.
2. Chaudhry V, Swash M. Multifocal motor neuropathy: is conduction block essential? Neurology. 2006 Aug 22;67(4):558-9. doi: 10.1212/01.wnl.0000233832.13749.ac. PMID: 16924002.
3. Chaudhry V, Corse AM, Cornblath DR, Kuncel RW, Freimer ML, Griffin JW. Multifocal motor neuropathy: electrodiagnostic features. Muscle Nerve. 1994 Feb;17(2):198-205. doi: 10.1002/mus.880170211. PMID: 8114790.
4. Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of multifocal motor neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society--first revision. J Peripher Nerv Syst. 2010 Dec;15(4):295-301. doi: 10.1111/j.1529-8027.2010.00290.x. PMID: 21199100.
5. Hameed S, Cascella M. Multifocal Motor Neuropathy. 2023 Jul 16. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. PMID: 32119411.
6. Van den Berg-Vos RM, Franssen H, Wokke JH, Van Es HW, Van den Berg LH. Multifocal motor neuropathy: diagnostic criteria that predict the response to immunoglobulin treatment. Ann Neurol. 2000 Dec;48(6):919-26. PMID: 11117549.
7. Taylor BV, Wright RA, Harper CM, Dyck PJ. Natural history of 46 patients with multifocal motor neuropathy with conduction block. Muscle Nerve. 2000 Jun;23(6):900-8. doi: 10.1002/(sici)1097-4598(200006)23:6<900::aid-mus9>3.0.co;2-y. PMID: 10842266.
8. Garg N, Park SB, Vucic S, Yiannikas C, Spies J, Howells J, Huynh W, Matamala JM, Krishnan AV, Pollard JD, Cornblath DR, Reilly MM, Kiernan MC. Differentiating lower motor neuron syndromes. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2017 Jun;88(6):474-483. doi: 10.1136/jnnp-2016-313526. Epub 2016 Dec 21. PMID: 28003344; PMCID: PMC5529975.
9. Lawson VH, Arnold WD. Multifocal motor neuropathy: a review of pathogenesis, diagnosis, and treatment. Neuropsychiatr Dis Treat. 2014 Apr 5;10:567-76. doi: 10.2147/NDT.S39592. PMID: 24741315; PMCID: PMC3983019.
10. Arnold WD, Kassar D, Kissel JT. Spinal muscular atrophy: diagnosis and management in a new therapeutic era. Muscle Nerve. 2015 Feb;51(2):157-67. doi: 10.1002/mus.24497. Epub 2014 Dec 16. PMID: 25346245; PMCID: PMC4293319.
11. Straver DC, van Asseldonk JT, Notermans NC, Wokke JH, van den Berg LH, Franssen H. Cold paresis in multifocal motor neuropathy. J Neurol. 2011 Feb;258(2):212-7. doi: 10.1007/s00415-010-5712-3. Epub 2010 Aug 28. PMID: 20803025; PMCID: PMC3036831.

Criteria for establishing the diagnosis of multifocal motor neuropathy without conduction blocks: a case study

Svitlana Mishura, Maria Prokopiv, Tetiana Illiash

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Corresponding Author:

Svitlana Mishura

svetams25102000@gmail.com

Abstract: the article is devoted to the determination of clinical features of multifocal motor neuropathy without conduction blocks based on the literature, clinical and electrophysiological results of the patient's examination. The article presents current data on the prevalence, difficulties in timely diagnosis and main clinical features of multifocal motor neuropathy. A clinical case is

presented. Patient Z., 55 years old, complained of weakness in the limbs, painful muscle cramps and gait disturbance. She has been ill since 2010, when she began to feel weakness in her right hand with difficulty in its extension. A few months later, weakness in the left leg appeared. In 2014, the weakness of the right hand became significant, and in 2018, the weakness of the right leg was added. The patient was previously diagnosed with spinal amyotrophy. The family history is unencumbered. Neurological status: significant peripheral, more distal tetraparesis, especially on the right, no flexion of both hands and right foot, significant muscle atrophy in the distal extremities, more in the arms, especially the right. Muscle tone of the upper extremities is low, lower extremities – with a tendency to decrease, deep reflexes of the arms, legs and plantar reflexes are absent, no sensory disorders. Electrophysiological signs of a chronic neurogenic process, conduction blocks were not detected. A differential diagnosis was made with amyotrophic lateral sclerosis, spinal muscular atrophy, chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. The patient had the following main clinical signs: slow gradual onset of the disease, disorders in several motor nerves that occurred alternately in several months, asymmetry of manifestations. Auxiliary electrophysiological criteria were also established – signs of axonal lesions of motor and partially sensitive fibers of all peripheral nerves without conduction blocks. These clinical and auxiliary electrophysiological parameters confirm the literature data on the clinical features of MMN and indicate the presence of multifocal motor neuropathy without conduction blocks.

Key words: [Amyotrophic Lateral Sclerosis](#); [Spinal Muscular Atrophy](#); [Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy](#); [Neurology](#); [Electrophysiology](#); multifocal motor neuropathy.



Copyright: © 2025 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: 616.711-007.5-08-06:616.89-008.6
[https://doi.org/10.32345/USMYJ.2\(154\).2025.69-71](https://doi.org/10.32345/USMYJ.2(154).2025.69-71)

Received: April 15, 2025
Accepted: June 02, 2025

Особливості лікування сколіозу III ступеня у пацієнта з синдромом Дауна

Марія Трошина, Марія Овдій

Кафедра фізичної реабілітації та спортивної медицини,
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна.

Corresponding Author:

Mariia Troshyna

troshynamaria@gmail.com

Анотація: сколіоз – часте ускладнення при синдромі Дауна, що виникає внаслідок м'язової гіпотонії, зв'язкової нестабільності та нервово-м'язової дисфункції. Особливо складним є перебіг III ступеня сколіозу, який негативно впливає на фізичну активність, дихальну функцію та якість життя пацієнтів. У представленому клінічному випадку описано ефективність застосування Шрот-терапії в поєднанні з носінням корсету Шено протягом одного року у 14-річного пацієнта з синдромом Дауна та S-подібним сколіозом III ступеня. Результати показали клінічно значуще зниження кутів Кобба, покращення функціональних показників та загального самопочуття.

Ключові слова: нервово-м'язовий сколіоз, синдромний сколіоз, синдром Дауна, корсет Шено, Шрот-терапія.

Вступ

Нервово-м'язовий сколіоз є серйозною ортопедичною проблемою, яка спостерігається у значній кількості пацієнтів із синдромом Дауна, зокрема у 40–50% випадків [1, 2]. Ця патологія має багатофакторний характер, що зумовлений генетичними, нервово-м'язовими та сполучно-тканинними порушеннями [2]. Нервово-м'язовий сколіоз у пацієнтів із синдромом Дауна, як правило, починається у ранньому віці (до п'яти років) і без лікування прогресує, досягаючи деформації з кутом Кобба понад 30–50 градусів [1, 3]. Такий ступінь викривлення хребта має значний вплив на функції внутрішніх органів, зокрема легень і серця, знижує фізичну активність, спричиняє біль та суттєво впливає на якість життя пацієнтів [4]. Особливості фізіологічного стану пацієнтів із синдромом Дауна, вклю-

чаючи гіпотонію, слабкість стабілізаторів хребта, нестабільність суглобів та низьку витривалість тканин, роблять лікування таких пацієнтів складним завданням [2, 5]. У разі важких форм сколіозу рекомендовано хірургічне втручання, однак у разі помірного прогресування патології доцільним є застосування консервативних методів лікування, таких як корсет Шено та Шрот-терапія [4, 6]. Дані методи мають потенціал для стабілізації викривлення хребта, запобігання прогресуванню патології, поліпшення фізичного стану та якості життя пацієнтів. Водночас недостатня кількість досліджень ефективності консервативних методів у пацієнтів із синдромом Дауна зумовлює актуальність цієї роботи [3, 6].

Мета

Оцінити ефективність комплексного лікування пацієнта з нервово-м'язовим сколіозом

III ступеня та синдромом Дауна, з застосуванням корсету Шено та Шрот-терапії.

Опис клінічного випадку

Пацієнт О., 14 років, маса тіла 49 кг, зріст 159,5 см, звернувся зі скаргами на виражене порушення постави, асиметрію плечового пояса та таза, обмеження рухливості поперекового відділу хребта, дискомфорт і тупий біль (5 балів за візуально-аналоговою шкалою болю).

Об'єктивне обстеження виявило гіпермобільність суглобів, ротацію таза, асиметрію трикутників талії, виступ лівої лопатки, м'язовий валик праворуч у поперековій ділянці та різну висоту плечей. Під час тесту Адамса виявлено виражену торсійну деформацію. Результати сколіометрії: 20° у грудному та 16° у поперековому відділі.

За даними рентгенологічного дослідження встановлено S-подібний сколіоз III ступеня: грудна дуга – 29° (Th9), поперекова – 38° (L2). Показник Ріссера – 3. Життєва ємність легень (ЖЄЛ) становила 1,5 л. За пробою Шобера – 16 см. У тесті на підйом прямих нижніх кінцівок під кутом 45° – утримання становило 20 секунд.

Комплексна програма лікування включала: Шрот-терапію (щоденні сеанси по 1 годині – 7 разів на тиждень), носіння корсету Шено по 22 години на добу, контроль постави, дихальну корекцію та вправи на стабілізацію.

Тривалість лікування – 12 місяців.

Контрольне обстеження після року терапії показало: зменшення кута Кобба: грудна дуга – до 20° (Th8), поперекова – до 26° (L3); сколіометрія: 15° грудний, 9° поперековий відділ; Ріссер – 4; ЖЄЛ – 2,0 л; Шобер – збільшення на 4 см; утримання піднятих ніг – до 40 сек. Опитувальник WHODAS 2.0 виявив покращення у сферах: «Рухова активність» – покращення на 40%, «Повсякденна діяльність» – на 35%, «Соціальна активність» – на 30%.

Обговорення

Пацієнти з синдромом Дауна мають значно підвищений ризик розвитку сколіозу, зокрема його нервово-м'язової форми. У даному випадку було зафіксовано S-подібний сколіоз III ступеня з клінічно значущими функціональними порушеннями та болем.

Вибір Шрот-терапії був обґрунтований її ефективністю у формуванні м'язового корсету, дихальній корекції та навичках автокорекції положення тіла. Корсет Шено забезпечував пасивну стабілізацію хребта, запобігаючи прогресуванню деформації.

Через рік лікування досягнуто стабілізації сколіотичної деформації, покращення функції дихання, зменшення болю та підвищення рівня фізичної активності й самообслуговування, що підтверджено показниками WHODAS 2.0.

Отримані результати свідчать про доцільність використання консервативного підходу у таких пацієнтів, що дозволяє уникнути або відтермінувати хірургічне втручання та покращити якість життя.

Висновки

Отримані результати дозволяють зробити висновок, що поставленої мети дослідження було досягнуто. Комплексне лікування пацієнта із нервово-м'язовим сколіозом III ступеня на тлі синдрому Дауна, яке включало носіння корсету Шено та застосування Шрот-терапії, дозволило стабілізувати деформацію хребта, покращити фізичний стан та якість життя пацієнта. Значення отриманих результатів полягає в підтвердженні ефективності використання цих методів лікування для пацієнтів із подібними патологіями. Практичне значення роботи полягає у можливості впровадження представленого підходу до лікування у клінічну практику з метою зменшення прогресування сколіозу до важких форм і покращення якості життя пацієнтів.

Фінансування

Дане дослідження не отримало зовнішнього фінансування.

Конфлікт інтересів

Автори засвідчують відсутність конфлікту інтересів.

Згода на публікацію

Згода пацієнта на публікацію матеріалів клінічного випадку була отримана. Всі автори ознайомлені з текстом рукопису та надали згоду на його публікацію.

ORCID ID та внесок авторів

(B, C, D, F) Troshyna Mariia

(A, B, E, F) Ovdiy Mariia

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

ЛІТЕРАТУРА

1. Bull M.J. Health supervision for children with Down syndrome // Pediatrics. – 2022. – Vol. 149 (5). – P. e2022056570.
2. Chen H.L., Wang Y.F. Physical therapy management for children with Down syndrome: A systematic review // Physical Therapy Reviews. – 2020. – Vol. 25(2). – P. 85-93.
3. Kuru T., Yeldan İ., Dereli E.E., Özdiñler A.R. Schroth-based scoliosis exercise program for adolescent idiopathic scoliosis: A case series // Physiotherapy Theory and Practice. – 2016. – Vol. 32(6). – P. 452-460. Negrini S., Donzelli S., Aulisa A.G. et al. 2016 SOSORT guidelines: Orthopaedic and rehabilitation treatment of idiopathic scoliosis during growth // Scoliosis and Spinal Disorders. – 2018. – Vol. 13. – P. 3-17.
4. Otman S., Kose N., Yakut Y. The efficacy of Schroth's 3-dimensional exercise therapy in the treatment of adolescent idiopathic scoliosis in Turkey // Saudi Medical Journal. – 2005. – Vol. 26(9). – P. 1429-1435.
5. Weiss H.R., Werkmann M. Treatment of chronic low back pain in patients with scoliosis: A prospective study on the influence of a scoliosis-specific rehabilitation program // Scoliosis. – 2009. – Vol. 4(1). – P. 2-9. Monticone M., Ambrosini E., Cerri C. Adults with idiopathic scoliosis improve disability after motor and cognitive rehabilitation: Results of a randomized controlled trial // Archives of Physical Medicine and Rehabilitation. – 2014. – Vol. 95(7). – P. 1414-1421.
6. Накази МОЗ України щодо лікування ортопедичних патологій у дітей

Features of treatment of scoliosis of the 3rd degree in a patient with Down syndrome

Maria Troshyna, Maria Ovdii

Department of Physical Rehabilitation and Sports Medicine,
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Corresponding Author:

Mariia Troshyna

troshynamaria@gmail.com

Abstract: scoliosis is a common complication of Down syndrome, resulting from muscle hypotonia, ligamentous instability, and neuromuscular dysfunction. The course of grade III scoliosis is particularly difficult, negatively affecting physical activity, respiratory function, and quality of life of patients. The presented clinical case describes the effectiveness of Schrot therapy in combination with wearing a Chenault corset for one year in a 14-year-old patient with Down syndrome and grade III S-shaped scoliosis. The results showed a clinically significant decrease in Cobb angles, improvement in functional indicators, and general well-being.

Keywords: [Neuromuscular Scoliosis](#); [Down Syndrome](#); [Muscle Hypotonia](#); [Quality Of Life](#); [Physical Activity](#); syndromic scoliosis, Chenault corset, Schrot therapy.



Copyright: © 2025 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: 616.348-007.2:616.411-007.271-07:616.8-009.7-036.1-053
[https://doi.org/10.32345/USMYJ.2\(154\).2025.72-76](https://doi.org/10.32345/USMYJ.2(154).2025.72-76)

Received: April 15, 2025
Accepted: June 06, 2025

Хвороба Пайра: рідкісна причина абдомінального больового синдрому у дітей

Євген Черкавський¹, Наталія Слюсар²

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

² Асистент, кафедра педіатрії №2, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Corresponding Author:

Ievhen Cherkavskyi

echerkavsk.q@gmail.com

Анотація: хвороба Пайра відноситься до рідкісних вроджених ізольованих спланхноптозів, діагностичний пошук якої є викликом для лікаря. Диференційна діагностика даної нозології з іншими захворюваннями шлунково-кишкового тракту є важливою, адже від цього залежить успішне визначення лікувальної тактики. Описаний клінічний випадок свідчить про актуальність вроджених хвороб шлунково-кишкового тракту, які можуть призводити до абдомінального больового синдрому.

Ключові слова: хвороба Пайра, синдром селезінкового вигину ободової кишки, абдомінальний біль, дитина.

Вступ

Хвороба (синдром) Пайра (ХП), або ж синдром селезінкового вигину ободової кишки – це вроджена ізольована форма спланхноптоза, обумовлена вродженим селезінковим викривленням ободової кишки з надмірно високими фіксованими точками, довгою поперечно-ободовою кишкою та вузьким кутом селезінкового згину [1, 2].

Захворювання вперше було описано у 1905 році австро-німецьким хірургом, професором Грайфсвальдського університету Ервіном Пайром. Синдром селезінкового вигину ободової кишки або “хвороба Пайра” названо на честь описаного ним стану [3]

Абдомінальний біль є найбільш поширеним симптомом ХП. Зазвичай біль локалізується в лівому підребер'ї, посилюється при фізичних навантаженнях або після прийому

важкої їжі. Інтенсивність болю може зменшуватися, коли пацієнт приймає горизонтальне положення. Крім того, хворі можуть скаржитися на відчуття тиску та переповненості в верхньому лівому квадранті живота, зниження апетиту, блювання, нудоту, запаморочення, дратівливість, а також на різноманітні болі в лівій половині грудної клітки. Додатково, можуть спостерігатися такі симптоми як серцебиття, задишка, біль у верхніх кінцівках, у міжлопатковій ділянці. Більшість пацієнтів відзначають затримку випорожнень і утруднення під час дефекації [1, 2, 3, 4, 5].

Хоча синдром селезінкового вигину ободової кишки не є безпосередньо загрозливим для життя, його симптоми, зокрема спазми та біль у верхній лівій частині живота під грудною кліткою, а також здуття живота, можуть призвести до значних фізичних та емоційних

страждань пацієнтів, що суттєво погіршує їх якість життя [4, 6].

Оскільки симптоматика ХП є поліморфною та неспецифічною, це спричиняє значні труднощі в діагностиці цього захворювання. ХП може імітувати різноманітні захворювання серцево-судинної системи, нирок та шлунково-кишкового тракту, зокрема симптоми гострого болю в животі, мезоаденіту, коліту, гастриту тощо. Зважаючи на це, своєчасне та правильне розпізнавання симптомів зазначеної патології є критично важливим для забезпечення своєчасного та коректного лікування хворого [1, 3, 6].

Для діагностики ХП використовуються наступні методи: ретельний аналіз анамнезу та фізичне обстеження пацієнта, візуалізаційні методи, такі як комп'ютерна томографія або колоноскопія, що дозволяють виявити аномалії селезінкового вигину ободової кишки; рентгенологічна іригографія з цифровим аналізом зображення товстої кишки для виявлення її структурних змін; ультразвукове дослідження (УЗД) черевної порожнини для оцінки стану селезінки та навколишніх структур [1, 4, 5].

Лікування ХП орієнтоване на полегшення симптомів та забезпечення пацієнтів впевненістю в відсутності серйозних органічних захворювань. Оскільки відсутні специфічні лікарські засоби або стандартизоване лікування для даної патології, терапія переважно симптоматична. Лікування включає використання медикаментозних засобів, зміну способу життя та дієтичні модифікації, зокрема харчування з низьким вмістом FODMAP для зменшення газоутворення та полегшення симптомів [1]. В окремих випадках можуть бути корисні психотерапевтичні заходи для зменшення рівня стресу та тривожності. [4].

Хірургічне втручання як метод лікування синдрому селезінкового вигину ободової кишки є рідкісним і, зазвичай, застосовується лише в випадках, коли консервативне лікування не дає бажаного ефекту. Показаннями для оперативного втручання є виражена інтенсивність болю, частота нападів, а також тривалий копростаз, який не піддається медикаментозній корекції [2,3,7,8].

Таким чином, хоча ХП є класичною патологією, іноді її недостатньо діагностують, що ускладнює лікування. Тому важливо для клініцистів диференціювати цей синдром від серцевих патологій, захворювань нирок або інших шлунково-кишкових розладів. Вчасна діагностика таких вроджених вад шлунково-кишкового тракту як ХП дозволяє уникнути ускладнень, забезпечити своєчасне лікування та покращити якість життя пацієнтів [1,4].

Мета: виконати ретроспективний аналіз історії хвороби щодо клінічного випадку хвороби Пайра у дитини 17 років, розбір діагностичного пошуку та менеджменту даної нозології.

Опис клінічного випадку

Дівчина А., 17 років, 30.10.2024 року була доставлена автомобілем швидкої медичної допомоги в приймальне відділення КНП "Київська міська дитяча клінічна лікарня №2" і в подальшому госпіталізована у хірургічне відділення закладу з підозрою на гострий апендицит.

При госпіталізації дитина скаржилася на загальну слабкість, біль в лівій половині живота, нудоту та блювання. З анамнезу було встановлено, що біль виник за 2 дні до дня госпіталізації, за цей час посилювався, з'явилося блювання, що і стало причиною звернення. З анамнезу життя вдалося встановити наступне: подібні скарги (абдомінальний біль, але меншої інтенсивності) за минулий рік у дитини виникали двічі, проходили швидко після курсу спазмолітиків, пробіотиків та зміни харчування. Під постійним наглядом у дитячого гастроентеролога дівчинка не перебуває. Спадковість – не обтяжена. Дитина займається спортивним плаванням, напередодні захворювання мала інтенсивні тренування (готувалася до змагань).

Об'єктивно: живіт при пальпації не напружений, здутий, біль у лівій клубовій ділянці, симптоми подразнення очеревини негативні, гази наявні, стілець кашоподібний.

Під час перебування у відділенні дитині неодноразово проводили лабораторні дослідження крові та сечі: клінічний аналіз крові (30.11 та 05.11) та біохімічний аналіз крові (31.11, 02.11, глюкоза, загальний білірубін та

його фракції, креатинін, АЛТ, АСТ, α -амілаза, СРБ) в динаміці – всі показники відповідали референтним значенням, патологічних змін не було виявлено. Клінічний аналіз сечі (30.11) – без патологічних змін.

Консультація дитячих ортопеда, гінеколога та невролога – патології не виявлено. Після консультації педіатра та гастроентеролога – попередній діагноз: коліт невстановленої етіології.

УЗД органів черевної порожнини (31.11) виявило метеоризм; посилення судинного малюнку печінки, незначне збільшення ехогенності підшлункової залози; інші органи – без патологічних змін, рідина в черевній порожнині відсутня.

Рентгеновське дослідження пасажу барієвої суміші (07.11). Висновок: рентген-ознаки сповільнення евакуаторної функції за гіпотонічним типом, ознаки спланхноптозу.

Фіброколоноскопія (19.11): патології не виявлено. Результат патогістологічного дослідження біоптатів слизової оболонки товстої кишки: ознаки хронічного неспецифічного запалення за типом коліту.

На основі скарг, анамнезу, клінічних даних та даних лабораторно-інструментальних

досліджень гострої хірургічної патології не було виявлено й було підтверджено кінцевий клінічний діагноз: “Інші уточнені функціональні порушення кишківника. Спастичний коліт. Хвороба Пайра з абдомінальним синдромом”.

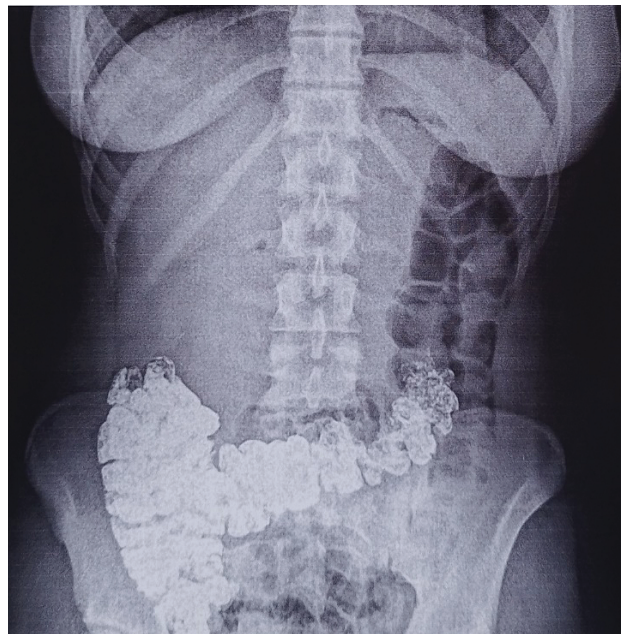


Рис. 2. Рентгенограма, пасаж барієвої суміші (12 год.). Контраст у висхідному та поперечному відділах ободової кишки. Печінковий кут на рівні крила клубової кістки

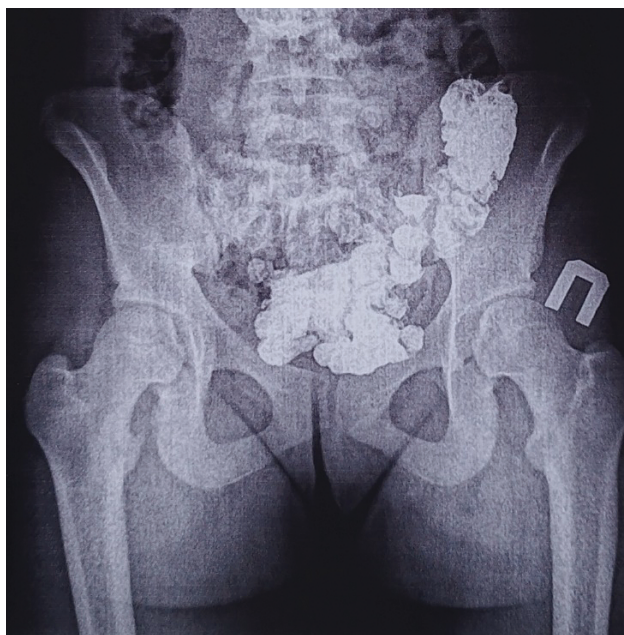


Рис. 1. Рентгенограма, пасаж барієвої суміші (6 год.). Виявляється контраст у тонкому кишечнику та частково у висхідному відділі ободової кишки

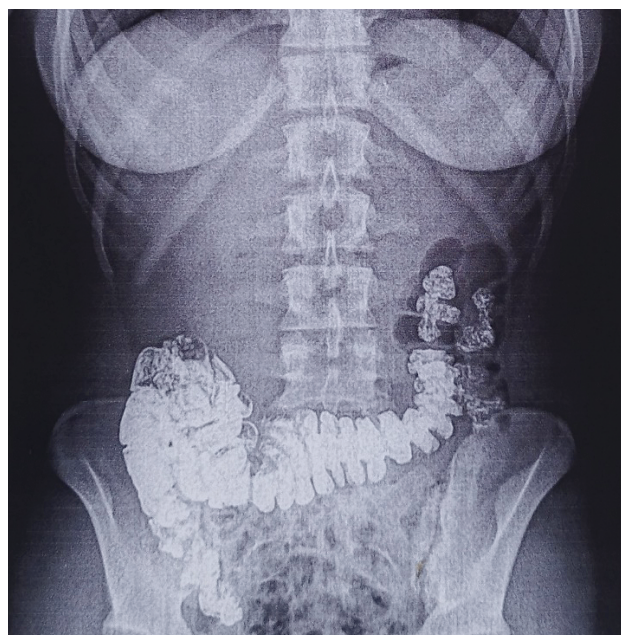


Рис. 3. Рентгенограма, пасаж барієвої суміші (24 год.). Контраст частково виявляється в низхідному відділі ободової кишки

Під час перебування дитини у відділенні хірургії дитина отримувала консервативну терапію (в/в інфузійна терапія, спазмолітична терапія, анальгетики, протиблювотні, очисна клізма), в результаті якої стан дівчинки значно покращився: зменшилися слабкість, біль в животі, зникли нудота та блювання.

При відсутності показань до хірургічного лікування виявленої патології, дитина була виписана на амбулаторне спостереження та лікування з наступними рекомендаціями:

1. Харчування з виключенням гострих, смажених, жирних страв, продуктів, що посилюють газоутворення.

2. Спостереження сімейного лікаря, гастроентеролога.

3. Мебевєрин 200 мг 1 таб. 2 рази на добу протягом 10 діб; Макрогол – при закрепі.

4. Консультація в ДУ “Інститут педіатрії, акушерства і гінекології”.

Обговорення

Описана в клінічному випадку нозологія досить рідко зустрічається у дитячому віці, тому для дітей характерними є несвоєчасна діагностика зазначеної патології, хибні діагнози, неуспішне лікування. Якщо у дитини в анамнезі є повторні болі в животі, здуття живота, закрепи, нудота, блювання або ознаки кишкової непрохідності, рекомендовано виконати рентгенівське дослідження пасажу барієвої суміші по кишечнику, щоб виключити хворобу Пайра [1,2,3,4].

Основним варіантом лікування в неускладнених випадках є медикаментозне лікування, яке направлене на полегшення симптомів, зміна способу життя та дієтичні модифікації [1].

В окремих випадках можуть бути корисні психотерапевтичні заходи, зокрема для зменшення рівня стресу та тривожності [4].

Висновок

Наведений клінічний випадок свідчить про актуальність вроджених хвороб шлунково-кишкового тракту (ШКТ), а саме такого вродженого ізольованого спланхноптозу, як хвороба Пайра. Його діагностика та розрізнення з іншими хворобами ШКТ є важливою для визначення генезу абдомінального больового синдрому у дітей та подальшої лікувальної тактики.

Фінансування

Дана стаття не отримувала зовнішнього фінансування.

Конфлікт інтересів

Конфлікт інтересів відсутній в будь-якій формі, дана стаття не є предметом комерційної зацікавленості чи винагороди.

Згода на публікацію

Дитина та її батьки надали згоду на використання результатів обстеження. Дотримано усіх правил та положень комітету з етики наукових публікацій (COPE).

ORCID ID

та внесок авторів

[0009-0003-4386-460X](https://orcid.org/0009-0003-4386-460X) (A, B, C, D) Yevhen Cherkavskyi

[0000-0002-7712-4461](https://orcid.org/0000-0002-7712-4461) (A, B, C, D, E, F) Nataliia Sliusar

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

1. Min J, Wu B, Zhu J, Gu Z, Huang S, Wang J. (2020). Pediatric syndrome of the splenic flexure of the colon: A case report and literature review. *International Journal of Surgery Open*, 27, 1–4. doi:10.1016/j.ijso.2020.09.005.
2. Боднар О.Б., Боднар Б.М., Ватаманеску Л.І., Боднар Г.Б., Хашук В.С. (2017). Хвороба Пайра у дітей: порушення місцевого імунітету та хірургічне лікування. *Хірургія дитячого віку*, 4(57):88-91. doi: 10.15574/PS.2017.57.88.
3. Kholikova GA, Aminova DX, Samadova MK. (2023). Payr's syndrome as one of the causes of chronic constipation in children. *British Journal of Global Ecology and Sustainable Development*, 22, 24–29. Retrieved from <https://journalzone.org/index.php/bjgesd/article/view/417>
4. Hokama A, Nakada Y, Yanagida A, Koga E, Hoshino K, Fujita J. (2021). Bloating in a supine position. *Intest Res*, 19(2):252-253. doi: 10.5217/ir.2020.00019.

5. Рибальченко В.Ф., Русак П.С., Белей Р.П., Вишпінський І.М., Урін О.М., Заремба В.Р., Брагінська С.А., Колташ Б.В. (2014). Синдром Пайра в дітей: проблеми та можливі шляхи вирішення. Хірургія дитячого віку, 3–4, 12–18. Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Khdv_2014_3-4_5.
6. Mehta H. (2016). Abdominal pain. Clic Pathway Emerg Med., Feb 22:329–345. doi:10.1007/978-81-322-2710-6_26.
7. Yang WL. (2014). Improving awareness, diagnosis, and treatment of syndrome of splenic flexure of colon. Chin J Colorectal Dise, 3(5):2-3.
8. Otakuziev AZ, Botirov AK, Kosimov SM, Botirov ZhA, Abdullazhanov BR. (2023). Current state of the problem of surgical treatment of non-tumor colon urgent diseases. Eurasian Scientific Herald, 21, 131–141. Retrieved from <https://geniusjournals.org/index.php/esh/article/view/4561>.

Payr's disease: a rare cause of abdominal pain syndrome in children

Ievhen Cherkavskiy¹, Nataliya Slyusar²

¹ Student, O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

² Assistant, Department of Pediatrics No. 2, O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Corresponding Author:

Ievhen Cherkavskiy

echerkavsk.q@gmail.com

Abstract: Payr's disease is a rare congenital isolated splanchnoptosis, the diagnostic search of which is a challenge for the doctor. Differential diagnosis of this nosology with other diseases of the gastrointestinal tract is important, because the successful determination of treatment tactics depends on it. The described clinical case demonstrates the relevance of congenital diseases of the gastrointestinal tract, which can lead to abdominal pain syndrome.

Keywords: [Abdominal Pain](#); [Child](#); [Congenital](#); [Gastrointestinal Tract](#); [Differential Diagnosis](#); payr's disease; splenic flexure syndrome.



Copyright: © 2025 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: 616.993/.995-07-08+504.7](477)

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.2\(154\).2025.77-82](https://doi.org/10.32345/USMYJ.2(154).2025.77-82)

Received: April 15, 2025

Accepted: June 10, 2025

Дирофіляріоз в Україні: стрімкий перехід від захворювання зі спорадичним характером до поширеної патології. Клінічний випадок

Катерина Бовсуновська, Катерина Чепілко

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

Corresponding Author:

Bovsunovska Kateryna

+380637909303

katiabovsunovska@gmail.com

Анотація: метеорологічні спостереження останніх десятиліть засвідчили значні кліматичні зміни, іменовані глобальним потеплінням, в усьому світі й в Україні, зокрема. Це в свою чергу не могло не відбитися на поширеності в нашій країні різноманітних не властивих помірного клімату інфекційних захворювань, у тому числі гельмінтозів. Мова йде, зокрема, про дирофіляріоз – трансмісивний паразитарний біогельмінтоз, який обумовлений личинковою стадією гельмінтів з роду *Dirofilaria* і може бути причиною серцевої, печінкової, ниркової симптоматики та ураження підшкірної клітковини. Їх розвиток проходить із подвійною зміною господарів: кінцевого і проміжного. Кінцеві господарі дирофілярій – м'ясоїдні тварини родин собачих і котячих, у яких дорослі паразити знаходяться в підшкірній сполучній тканині. Вони є джерелом інвазії. Проміжні господарі й переносники – комарі родів *Anopheles*, *Culex*, *Aedes*. Переносниками можуть бути кліщі, блохи, інші комахи. Людина є факультативним, випадковим і кінцевим господарем гельмінтів. Дирофілярії – тонкі ниткоподібні круглі гельмінти білого кольору, що відносяться до класу *Nematoda*, ряду *Spirurida*, родини *Filariidae*, роду *Dirofilaria*. До роду *Dirofilaria* належить майже 20 видів, але в Україні зареєстровано лише три: *D. repens*, *D. immitis* і *D. ursi*. На території України відомі випадки зараження людей тільки *D. repens*, що викликає підшкірний дирофіляріоз людини. Цей гельмінтоз є захворюванням, характерним для країн з тропічним кліматом. Однак нині випадки захворювання на дирофіляріоз все частіше реєструються в умовах помірного континентального клімату, в результаті чого Україна вийшла з переліку територій низького ризику, до якого раніше належала. [3]. Окрім кліматичних змін, вагому роль у збільшенні поширеності дирофіляріозу в Україні відіграють активні міграційні процеси, слабкий ветеринарний контроль за ввезенням на неендемичні території інвазованих породистих тварин, неконтрольована кількість безпритульних тварин, незнання цього захворювання спеціалістами медичної та ветеринарної служб, відсутність налагоджених методів діагностики, що робить дану патологію вкрай актуальною та вимагає вжиття відповідних заходів.[4]. У статті ми наводимо опис клінічного випадку захворювання на дирофіляріоз пацієнта, який не виїжджав за межі України. У зв'язку з недостатньою обізнаністю щодо данної патології багатьох українських лікарів, відсутністю у них досвіду роботи з дирофіляріозом, відсутністю налагоджених методів діагностики дане захворювання рідко діагностується одразу при перших зверненнях пацієнтів, їм часто ставлять хибні

діагнози і, відповідно, призначають лікування, яке не покращує стан хворих. Враховуючи усі вищенаведені фактори, варто зробити висновок про необхідність вжиття відповідних заходів задля поліпшення діагностики, лікування та профілактики дирофіляріозу та інших «нових» для України інфекційних захворювань.

Ключові слова: дирофіляріоз; глобальне потепління; гельмінтоз; захворювання, що передаються через укуси комарів; зоонози.

Вступ

Дирофіляріоз – це трансмісивний паразитарний біогельмінтоз, який обумовлений личинковою стадією гельмінтів з роду *Dirofilaria*, і може бути причиною серцевої, печінкової та ниркової симптоматики та ураження підшкірної клітковини у тварин родини собачих і котячих, а також людей. Незважаючи на те, що дирофіляріоз належить до гельмінтозів, характерних для тропічного клімату, останнім часом відзначено стрімке його поширення на неендемичні території. Такі зміни торкнулися і України: нині дирофіляріоз нерідко реєструється в нашій державі.[1].

Вперше на території нашої країни дирофіляріоз діагностований академіком К.І. Скрябіним у 1917 р. У зв'язку з тим, що випадки захворювання були поодинокими, його офіційна реєстрація Міністерством охорони здоров'я України почалася лише з 1996 р. (2 випадки). Далі захворюваність зростала: у 1997 р. зафіксовано 4, у 1998 р. – 7, у 1999 р. – 10, у 2000 р. – 19, у 2001 р. – 25, у 2002 р. – 52 випадки. Протягом наступних 10 років кількість виявлених хворих продовжувала збільшуватися: захворюваність підвищилася у 52 рази. Частка цього гельмінтозу з усіх паразитарних хвороб в Україні становить 0,01%. [3].

Оскільки вакцини проти дирофіляріозу не існує, єдиним способом обмеження розповсюдження захворювання є рання діагностика. В даний час вона базується на виявленні мікрофілярій в крові господаря за допомогою модифікованого тесту Кнотта або мультиплексної ПЛР. Однак ефективність тестів, що покладаються на виявлення мікрофілярій, обмежена періодичною появою мікрофілярій. Окрім того, у багатьох країнах, в тому числі й в Україні, навіть ці дослідження є недоступними. Відповідно існує нагальна потреба у

розробці нового надійного методу діагностики, який повинен бути високоспецифічним та здатним уникати перехресних реакцій з іншими паразитарними інфекціями, поширеними у собак. Нині подібні розроблення вже розпочато: проводиться відбір нових діагностичних маркерів інфекції, спричиненої *Dirofilaria immitis*, з використанням технології фагового дисплея.[2].

Мета

На основі клінічного випадку дослідити особливості перебігання дирофіляріозу; наголосити на необхідності розроблення та включення до переліку досліджень вітчизняних лабораторій серологічних реакцій на виявлення антитіл до дирофілярій та ПЛР на виявлення генетичного матеріалу гельмінта.

Матеріали і методи

Нами було розглянуто клінічний випадок захворювання на підшкірну форму дирофіляріозу пацієнта, який не виїжджав за межі України. Діагноз був підтверджений макроскопічним виділенням особини *Dirofilaria immitis*. Було проведено медикаментозне та оперативне лікування.

Опис клінічного випадку

У клінічному випадку, представленому нами, аналізується історія хвороби пацієнта А. 32 років. З анамнезу життя відомо, що чоловік проживає у приватному будинку Київської області. У господарстві має собаку, kota, свійських птахів. Неподалік від будинку є річка, де чоловік полюбляє проводити час та рибалити. Пацієнт підтверджує наявність частих укусів комарів в теплу пору року, особливо навесні при підйомі ґрунтових вод.

Захворювання почалося близько року тому, коли на тлі незначної слабкості та нездужання, помірного головного болю помітив появу на внутрішній поверхні лівого плеча

кількох червоних плям і підшкірних утворень до 3-5 см, які супроводжувалися незначним свербіжем та відчуттям печіння. Підшкірні утворення зберігалися 3-4 дні, потім зникали. Помітив появу таких само утворень на лівій частині грудної клітки у «серцевій» ділянці. За допомогою звернувся до дільничного лікаря, який порекомендував прийом антигістамінних препаратів. Таке лікування було неефективним, як і застосування мазей із преднізолоном.

У зв'язку з підозрою на можливий алергічний набряк, хворобу Лайма був консультований дерматологом, але незважаючи на заперечення факту укусу кліщем, призначено курс доксицикліну протягом 10 днів, що не призвело до покращення стану.

Підшкірні утворення та припухлість продовжували періодично з'являтися, не покидало відчуття повзання чогось під шкірою. Обстежувався тричі, але змін у загальних аналізах крові та сечі, біохімічному дослідженні крові не було, за винятком незначної еозинофілії в лейкоцитарній формулі (схема 1).

Схема 1. Загальний аналіз крові:

- Еритроцити 4,5 Т/л (3,7-4,7 Т/л)
Гемоглобін 130г/л (120-160 г/л)
Колірний показник 0,9 (0,85-1,05)
Тромбоцити 280 Г/л (180-320 Г/л)
ШОЕ 10 мм/год (2-12 мм/год)
Гематокрит 42% (36-46%)
Лейкоцити 7,2 Г/л (4,0-9,0 Г/л):
- еозинофіли: 6%
 - базофіли: 0%
 - нейтрофіли: мієлоцити 0%; юні 0%; паличкоядерні 4%; сегментоядерні 63%
 - лімфоцити: 22%
 - моноцити: 5%

Звернення до лікарів почало сприйматися як нав'язлива ідея, тому пацієнту було рекомендовано звернутися до психіатра (консультований тричі). Більше того, пацієнт навіть не знаходив порозуміння від батьків.

Через 3 місяці від початку хвороби з'явилися відчуття «піску» в оці, відчуття наявності стороннього тіла, свербіжу, болю при

пальпації, одностороннього набряку. На внутрішній поверхні нижньої повіки побачив червону папулу до 1 см з тим же відчуттям руху стороннього тіла. У зв'язку з відсутністю офтальмолога за місцем проживання був змушений звернутися до лікаря через 1,5-2 години від моменту появи відчуттів. Фахівцем нічого, крім гіперемії кон'юнктиви, не було відзначено.

Приблизно через 6 місяців подібні утворення почали з'являтися на передній черевній стінці та трималися до 3-4 днів, знову турбували відчуття «повзання під шкірою».

Наприкінці листопада стався факт переохолодження, і ввечері цього ж дня з'явилася вже «знайома» припухлість в ділянці лівої верхньої повіки. Чоловік терміново звернувся до найближчого хірургічного відділення, де лікарем-хірургом було відмічено наявність скрученого тіла гельмінта під шкірою лівої верхньої повіки (рис.1). Під місцевою анестезією було здійснено розріз шкіри, видалено «злу нитку» – живого гельмінта довжиною 8 см (рис.2). Було проведено морфологічне дослідження видаленого гельмінта, за результатами якого він був ідентифікований як *Dirofilaria repens*.



Рис. 1. Ліва верхня повіка пацієнта. Під шкірою видніється скручене тіло гельмінта

Пацієнт був направлений на консультацію до лікаря-інфекціоніста у м. Київ.

Обґрунтування діагнозу

Діагноз підтверджено на основі морфологічного дослідження видаленого хірургічним шляхом гельмінта, за результатами якого він був ідентифікований як *Dirofilaria repens*.

Також пацієнту було рекомендовано провести обстеження домашніх тварин на інфіко-

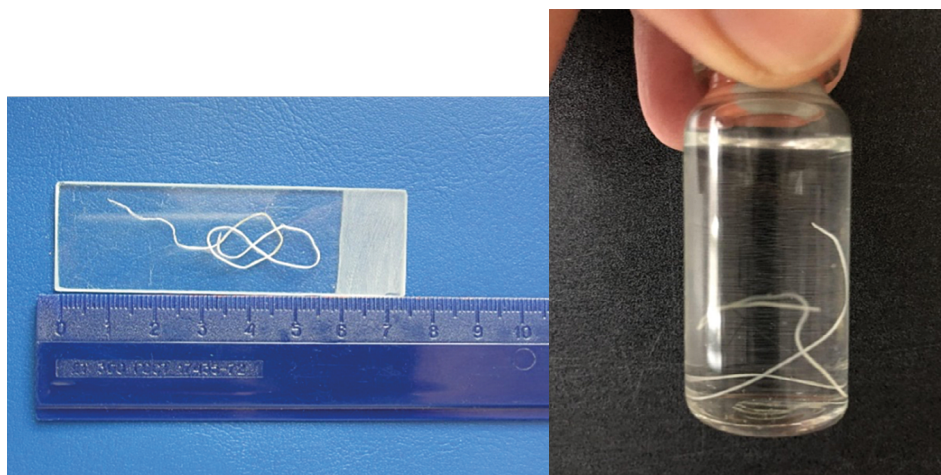


Рис. 2. Зріла дирофілярія, видалена з ділянки лівої верхньої повіки пацієнта

ваність *Dirofilaria repens*. У межах ветеринарної лабораторії було проведено Полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР) біоматеріалу тварин, за результатами якої у крові собаки було виявлено ДНК *Dirofilaria repens*, що підтвердило інфікованість тварини.

Лікування

Лікарем інфекційного відділення пацієнту було призначено лікування альбендазолом у дозі 0,4 г 2 рази/добу протягом 14 днів, а також дезінтоксикаційну терапію перорально. Окрім медикаментозного лікування, пацієнт був направлений на консультацію до хірурга, за результатами якої було прийнято рішення про необхідність оперативного лікування.

Висновки

- Зважаючи на сукупний вплив ряду факторів, які сприяють зростанню поширеності дирофіляріозу на території України, виникла потреба акцентувати увагу медичних працівників на особливостях перебігу даного гельмінтозу задля збільшення частоти вчасної діагностики.
- У зв'язку з тим, що наразі єдиним доступним в Україні лабораторним методом діагностики дирофіляріозу у людей є морфологічна ідентифікація видаленого гельмінта, існує нагальна потреба у розробці та включенні до переліку досліджень вітчизняних лабораторій серологічних реакцій на виявлення антитіл до дирофілярій та ПЛР на виявлення генетичного матеріалу гельмінта. Указаний клінічний випадок свідчить

про відсутність доступу до специфічної діагностики, що утруднює своєчасну діагностику та негативно впливає на якість життя хворих.

- З метою покращення ранньої діагностики дирофіляріозу в світі тривають розробки нового діагностичного тесту. Наразі проводиться відбір нових діагностичних маркерів інфекції, спричиненої *Dirofilaria repens*, з використанням технології фагового дисплея. Сподіваються, що даний метод буде високоспецифічним та здатним уникати перехресних реакцій з іншими паразитарними інфекціями, поширеними у собак.

Фінансування

Дане дослідження не отримало зовнішнього фінансування.

Конфлікт інтересів

Конфлікт інтересів відсутній.

Згода на публікацію

Від пацієнта, який має відношення до нашого рукопису, було отримано згоду на публікацію даної роботи.

ORCID ID та внесок авторів

[0009-0002-6159-4853](https://orcid.org/0009-0002-6159-4853) (A, B, C, D)

Bovsunovska Kateryna

[0000-0003-2243-3774](https://orcid.org/0000-0003-2243-3774) (B, E, F) Cherpilko

Katerina

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.

ЛІТЕРАТУРА

1. Gutiérrez-Jara, J. P., Salazar-Viedma, M., González, C. R., & Cancino-Faure, B. (2022). The emergence of *Dirofilaria repens* in a non-endemic area influenced by climate change: dynamics of transmission using a mathematical model. *Acta tropica*, 226, 106230. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2021.106230>
2. Pękacz, M., Basała, K., Kalinowska, A., Klockiewicz, M., Stopka, D., Baška, P., Długosz, E., Karabowicz, J., Młocicki, D., Wiśniewski, M., & Zawistowska-Deniziak, A. (2022). Selection of new diagnostic markers for *Dirofilaria repens* infections with the use of phage display technology. *Scientific reports*, 12(1), 2288. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-06116-8>
3. Матейко, Г. Б., Гуровська, Н. П., Верес, Л. В., Козак, Г. В., & Прокоф'єв, М. В. (2014). Клінічний випадок підшкірного диروفіліріозу правого стегна. *Український медичний часопис*, (6), 182-185.
4. Інфекційні хвороби (підручник) (за ред. О.А. Голубовської). – Київ: ВСВ «Медицина» (4 видання, перероблене і доповнене). – 2022. – 464 С.
5. Басок, Б. І., & Базєєв, Є. Т. (2020). Глобальне потепління: проблеми, дискусії та прогнози. *Світогляд*, 6(86), 12-23.

Heartworm disease in Ukraine: a rapid transition from a sporadic disease to a widespread pathology. Clinical case

Kateryna Bovsunovska, Kateryna Chepilko

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Corresponding Author:

Bovsunovska Kateryna

+380637909303

katiabovsunovska@gmail.com

Abstract: meteorological observations of recent decades have shown significant climatic changes, called global warming, throughout the world and in Ukraine, in particular.[5]. This, in turn, could not but affect the prevalence of various infectious diseases, including helminthiasis, not typical of a temperate climate in our country. We are talking, in particular, about dirofilariasis – a transmissible parasitic biohelminthiasis, which is caused by the larval stage of helminths of the genus *Dirofilaria* and can cause cardiac, hepatic, renal symptoms and damage to the subcutaneous tissue. Their development occurs with a double change of hosts: final and intermediate. The final hosts of dirofilaria are carnivorous animals of the canine and feline families, in which adult parasites are located in the subcutaneous connective tissue. They are the source of invasion. Intermediate hosts and vectors are mosquitoes of the genera *Anopheles*, *Culex*, *Aedes*. The vectors can be ticks, fleas, other insects. Humans are facultative, accidental and final hosts of helminths. *Dirofilaria* are thin filamentous round worms of white color, belonging to the class *Nematoda*, order *Spirurida*, family *Filariidae*, genus *Dirofilaria*. The genus *Dirofilaria* includes almost 20 species, but only three have been registered in Ukraine: *D. repens*, *D. immitis*, and *D. ursi*. In Ukraine, only *D. repens*, which causes subcutaneous dirofilariosis in humans, has been known to infect humans. This helminthiasis is a disease typical of countries with a tropical climate. However, cases of dirofilariosis are now increasingly being registered in temperate continental climates, as a result of which Ukraine has left the list of low-risk areas to which it previously belonged. [3]. In addition to climate change, a significant role in increasing the prevalence of heartworm disease in Ukraine is played by active migration processes, weak veterinary control over the import of infested pedigree animals into non-endemic territories, uncontrolled number of stray animals, ignorance of this disease by specialists of medical and veterinary services, lack of established diagnostic methods, which makes

this pathology extremely relevant and requires taking appropriate measures. [4]. In the article, we present a description of a clinical case of heartworm disease in a patient who did not travel outside Ukraine. Due to the lack of awareness of this pathology among many Ukrainian doctors, their lack of experience in working with heartworm disease, and the lack of established diagnostic methods, this disease is rarely diagnosed immediately at the first visits of patients, they are often given incorrect diagnoses and, accordingly, are prescribed treatment that does not improve the condition of patients. Considering all the above factors, it is worth concluding that appropriate measures should be taken to improve the diagnosis, treatment and prevention of heartworm disease and other "new" infectious diseases for Ukraine.

Keywords: [Heartworm Disease](#); [Global Warming](#); [Helminthiasis](#); [Zoonoses](#); [Infectious Diseases](#); diseases transmitted through mosquito bites.



Copyright: © 2025 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: 6616.72-002-007.61-021.3-06:616.76-006.35]-07-085.275
[https://doi.org/10.32345/USMYJ.2\(154\).2025.83-90](https://doi.org/10.32345/USMYJ.2(154).2025.83-90)

Received: April 15, 2025
Accepted: June 13, 2025

Hypertrophy of the synovial membrane with the background of juvenile idiopathic arthritis under the mask of tenosynovial giant cell tumour: a clinical case report

Vladyslava Beshpalova¹, Liubov Petelytska²

¹ Student, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

² Postdoctoral researcher in the Department of Rheumatology, University Hospital Zurich, University of Zurich, Zurich, Switzerland. Assistant Professor, Candidate of Medical Sciences, Department of Internal Medicine N3, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Corresponding Author:

Vladyslava Beshpalova

+380936352645

vladyslava.beshpalova@gmail.com

Abstract: juvenile idiopathic arthritis is the most common childhood rheumatologic disorder, characterized by chronic inflammation in the synovial joints. Its pathophysiology includes synovocyte proliferation, pathological angiogenesis, and immune cell infiltration, leading to joint destruction and functional impairment. Tenosynovial giant cell tumor, a rare benign tumor affecting synovial tissues, often mimics juvenile idiopathic arthritis symptoms, complicating diagnosis. This case presents a 30-year-old male with a long history of juvenile idiopathic arthritis and recurrent uveitis, who was diagnosed with bilateral villonodular synovitis in the knee joints. Despite magnetic resonance imaging findings suggesting tenosynovial giant cell tumor, histopathological examination following knee arthroscopy revealed chronic moderate synovitis, confirming juvenile idiopathic arthritis pathology. The patient had not received disease-modifying antirheumatic drugs for several years, contributing to disease progression. The American College of Rheumatology highlights the importance of early disease-modifying antirheumatic drugs use, particularly methotrexate, to prevent joint damage in juvenile idiopathic arthritis. Delayed initiation of biologic disease-modifying antirheumatic drugs leads to poorer long-term outcomes, emphasizing the need for early intervention to control inflammation and prevent irreversible joint damage. This case underscores the diagnostic challenge of distinguishing juvenile idiopathic arthritis-related synovial hypertrophy from tenosynovial giant cell tumor and emphasizes the critical role of histopathological confirmation.

Keywords: [Arthritis](#); [Tenosynovial Giant Cell Tumor](#); [Disease-Modifying Antirheumatic Drug; DMARD](#); [Tumor](#); juvenile idiopathic.

Introduction

Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is the most common childhood rheumatological disorder, with a prevalence of 0.6–1.9 per 1000 children [1]. JIA is defined as arthritis of unknown

aetiology with a duration of disease of more than 6 months, occurring in children under 16 years of age [2]. JIA is characterized by significant pathological changes in the synovial joint, including [3]:

- uncontrolled proliferation of synoviocytes, leading to thickening of the synovial membrane and an increase in the number of its layers;
- rapid pathological angiogenesis, promoting the formation of abnormal blood vessels;
- development of an aggressive pathological synovial membrane ("pannus"), which exhibits invasive properties and can destruct surrounding tissues;
- accumulation of immune cells, including granulocytes, macrophages, plasma cells, and lymphocytes;
- excessive production of inflammatory mediators, sustaining chronic inflammation and triggering additional synovitis.

Hyperplasia and hypertrophy of the synovial membrane contribute to intra-articular hypoxia, stimulating the production of pro-angiogenic factors such as vascular endothelial growth factor (VEGF), its soluble receptors (sVEGF-R1, sVEGF-R2), osteopontin (OPN), and angiopoietin-1 (Ang-1). Increased levels of these molecules correlate with synovial angiogenesis, as observed through Doppler ultrasound imaging. The formation of new pathological blood vessels enhances the supply of pro-inflammatory cells into the joint, facilitating the development of destructive synovial tissue (pannus). The infiltration of immune cells (granulocytes, macrophages, plasma cells, and lymphocytes) into the joint leads to the release of inflammatory cytokines such as $\text{TNF-}\alpha$ and $\text{IL-1}\beta$. These cytokines stimulate pannus synoviocytes to produce catabolic enzymes, including matrix metalloproteinases (MMP1, MMP3), aggrecanases, and cathepsins, which degrade the extracellular matrix of the articular cartilage. This degradation results in functional loss of the joint, decreased biomechanical strength, and impaired articulation. Moreover, cytokine activity triggers osteoclast activation through RANK expression, leading to bone erosion. In later stages, the destruction of cartilage and bone contributes to ankylosis and joint immobility. Since JIA affects the growing body, it can also disrupt skeletal development [4].

Tenosynovial giant cell tumor (TGCT) is a rare benign tumor that affects the synovial

membrane of joints, synovial bursae, and tendon sheaths. It commonly presents with pain, swelling, stiffness, reduced mobility, and joint instability, though these symptoms are nonspecific, making diagnosis challenging [5].

TGCT is classified into two main subtypes:

- Localized TGCT (L-TGCT): Typically affects the fingers and toes.
- Diffuse TGCT (D-TGCT): More frequently involves large joints, especially the knees.

Magnetic resonance imaging (MRI) is the primary diagnostic tool, offering high sensitivity but low specificity [7]. As a result, misdiagnosis is common, often delaying appropriate treatment. MRI findings characteristic of TGCT include synovial membrane hyperplasia, hemosiderin deposition (appearing as a low signal on T1- and T2-weighted images), and involvement of soft tissues and bones [6]. Other imaging techniques have limited value and are primarily used to rule out alternative diagnoses.

Aim

To highlight the challenges in differentiating TGCT from JIA. To emphasize the importance of early, personalized baseline therapy for JIA using synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs, tailored to disease monitoring, JIA progression, and recurrent uveitis management.

Description of the clinical case

Patient Presentation: In December 2024, the patient presented with complaints of swelling and discomfort in the left knee joint, though with positive clinical dynamics. The patient has considered himself ill since approximately 1998 and has undergone multiple hospitalizations, though details of previous treatments remain unclear. In 2013, he was hospitalized at KMKL No. 3 in the rheumatology department and diagnosed with juvenile rheumatoid arthritis, articular-visceral form (right-sided uveitis), seronegative variant, and right-sided gonarthrosis, with functional status (FS) 1. Since 2013, he has not received any DMARDs, only nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). In 2021, he experienced a relapse of uveitis.

On October 23, 2024, a traumatologist diagnosed bilateral villonodular synovitis of the knee joints, more pronounced on the left, in the

context of JIA and uveitis (in remission). Surgery was recommended, and after a comprehensive preoperative assessment, the patient was hospitalized to "Smart Medical Centre" on November 23, 2024. On November 23, 2024, under general anaesthesia, the patient underwent arthroscopy of the left knee joint with resection of the altered synovial membrane. The excised tissue was sent for histopathological examination. The postoperative period was uneventful, and the patient was discharged in satisfactory condition for follow-up with his treating physician. His treatment included pain management, anti-inflammatory therapy, and antibiotic prophylaxis.

The patient's medical history is structured in chronological order in Figure 1.

Histopathological findings from December 4, 2024, did not confirm TGCT but instead indicated chronic moderate synovitis of the left knee joint.

MRI Findings

Left Knee:

- MRI signs of pigmented villonodular synovitis;
- left-sided stage 1 deforming gonarthrosis;
- early degenerative post-traumatic medial meniscopathy;
- ligamentopathy of the anterior cruciate ligament;
- moderate synovitis.

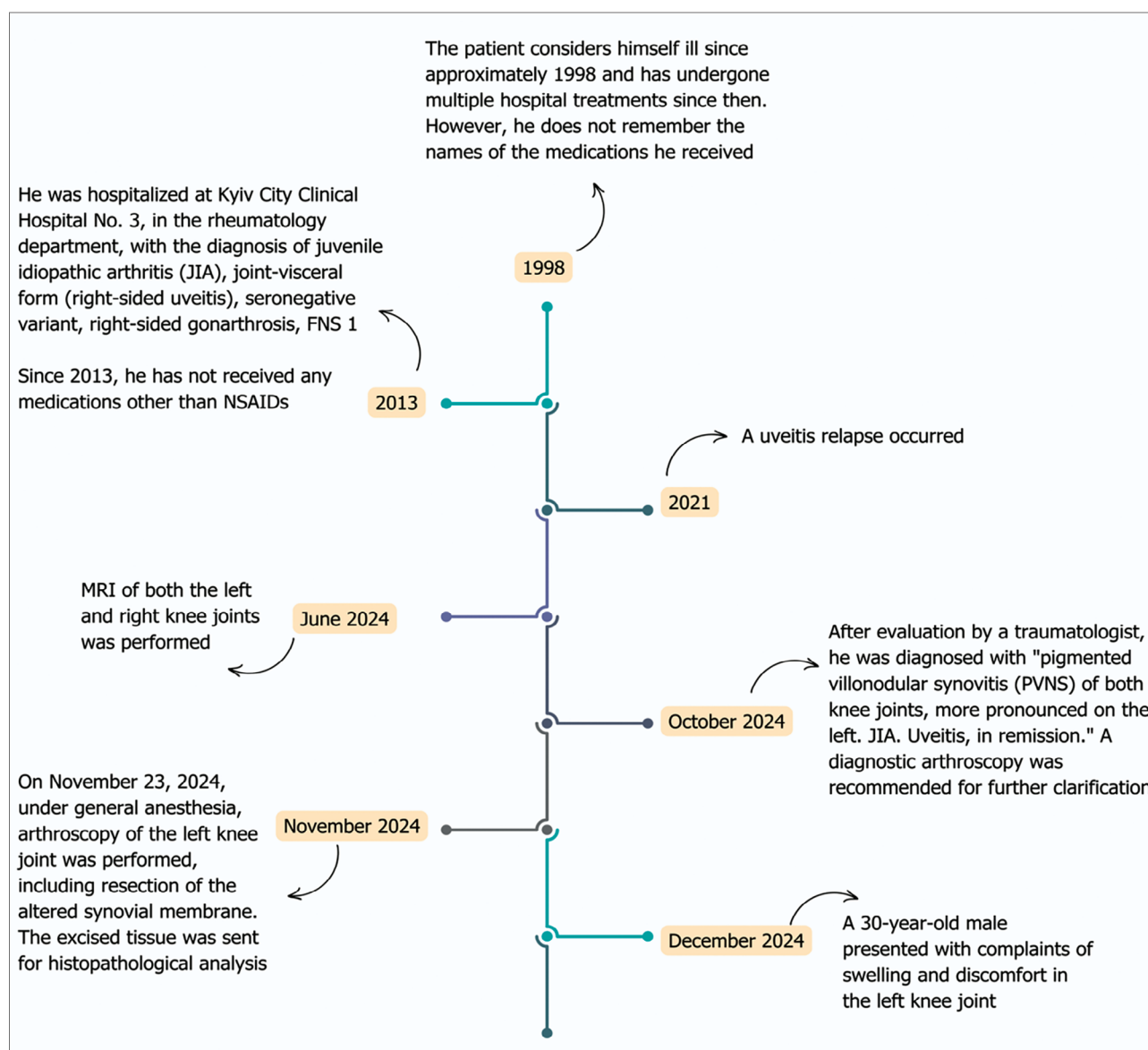


Figure 1. Chronology of the disease course in the patient.

Right Knee:

- MRI signs of pigmented villonodular synovitis;
- right-sided stage 1 deforming gonarthrosis;
- degenerative post-traumatic medial meniscopathy (Stoller grade 2);
- ligamentopathy of the anterior cruciate ligament;
- synovitis.

Additional MRI findings (both knees):

- deformation of the anterior part of the medial femoral condyle and presence of a medial patellar plica;
- synovial proliferations appearing linear and spiral-like, filling the joint space;
- thinning of articular cartilage with early chondrodystrophy (Outerbridge grade 1);
- partial degeneration of the posterior horn of the medial meniscus, without surface rupture;
- hydration changes in the anterior horn, mild dehydration, and reduced height of the lateral meniscus;
- degenerative changes of the anterior cruciate ligament, with blurred contours;
- presence of up to 10 ml of pathological synovial fluid in the left knee and up to 15 ml in the right knee.

Histopathological Report (December 4, 2024): focal fibrosis and lipomatosis in the synovial tissue, moderate to severe plasma cell-dominant infiltration with lymphocytes, histiocytes, and macrophages. Formation of small papillary outgrowths with focal inflammatory infiltration. Chronic moderate synovitis of the left knee.

Clinical Examination (December 21, 2024): independent walking, with questionable limp. Normal skin colour over the joint. Surgical scars healed by primary intention, without swelling or hyperemia. Mild suprapatellar swelling, with a questionable patellar ballottement sign. No joint deformation. Range of motion: Flexion 120-130° (contralateral knee: 130°). Negative ligament integrity tests. Preserved muscle strength. Isometric loading tests painless. Localized discomfort on palpation over lateral postoperative scars. Peripheral sensation and pulses intact.

Laboratory Findings

- ANA-positive, RF-negative, anti-CCP-negative
- ESR: 4 mm/h
- CRP: 6 mg/L

Diagnosis: [M08.00] Juvenile rheumatoid arthritis, multiple localizations. Juvenile idiopathic arthritis, articular-visceral form (oligoarthritis, recurrent uveitis). Bilateral gonarthrosis, activity

ILAR Classification of JIA (International League of Associations for Rheumatology)

Subtype	Typical Age of Onset	Gender Ratio	Laboratory Data	Typical Signs	Risk of Uveitis
Oligoarthritis	2–4 years ✓	F/M = 3:1	ANA + 70% (60%) ✓	1–4 joints, often monoarticular; frequent involvement of knees, ankles, and wrists; prolonged remission and favorable prognosis ✓	Sometimes (10-30%) ✓
RF-negative polyarthritis	Bimodal, 2–4 years and 10–14 years	F/M = 3:1 i 10:1	ANA + 40–50% (40%)	Different patterns of joint involvement and variable prognosis, >5 joints	Sometimes (10%)
RF-positive polyarthritis	Teenager	F/M = 9:1	AHA-	Early-onset RA in adults, symmetrical involvement of small joints, persistent inflammation, and progressing bone erosion, mild systemic symptoms	Rarely

Figure 2. ILAR Classification of JIA

grade 2, FS 2. Status post left knee arthroscopy and synovial resection (November 23, 2024). Pain syndrome and postoperative synovitis of the left knee joint.

Histopathological findings suggest chronic moderate synovitis rather than TGCT, confirming the underlying JIA pathology.

Treatment plan:

- arcoxia 90 mg once daily after breakfast for 1 month;
- methotrexate 15 mg intramuscularly once a week (long-term treatment);
- folic acid 7.5 mg orally once a week, 24 hours after methotrexate injection;
- blood tests (CBC, urinalysis, ALT, AST, bilirubin, creatinine) in 1 month, then every 3 months;
- follow-up consultation in 1 month.

Results

This clinical case illustrates the progression of JIA, joint-visceral form, in a 30-year-old male with a history of right-sided uveitis and bilateral gonarthrosis. The patient reports symptoms since approximately 1998, with multiple hospitalizations. Notably, since 2013, he has not received any disease-modifying therapy, apart from NSAIDs.

The patient presented with swelling and discomfort in the left knee joint. MRI findings suggested TGCT, along with deforming gonarthrosis (Grade 1), degenerative post-traumatic meniscopathy, anterior cruciate ligamentopathy, and synovitis. Based on these findings, diagnostic arthroscopy was recommended to clarify the diagnosis.

On November 23, 2024, under general anesthesia, the patient underwent arthroscopy of the left knee joint with resection of the altered synovial membrane. However, histopathological analysis ruled out TGCT, contradicting the initial MRI-based suspicion. Instead, findings confirmed chronic moderately severe synovitis in the context of JIA. This case highlights a prolonged disease course without DMARD therapy and a misdiagnosis of TGCT, emphasizing the importance of histopathological confirmation in cases of suspected TGCT in patients with underlying inflammatory arthropathies.

Discussion

The American College of Rheumatology (ACR) emphasizes the importance of early use of DMARDs such as methotrexate, leflunomide, and sulfasalazine in the treatment of JIA. Methotrexate is the first-line treatment for oligoarthritis, polyarthritis, and persistent uveitis when NSAIDs and intra-articular steroids are insufficient. Recently, some studies analyzed how the timing of starting biological DMARDs (bDMARDs) influences the long-term outcomes of JIA in adulthood, showing that patients who start bDMARDs later are less likely to achieve remission without treatment [8]. This has significant implications for clinical practice, as it supports the concept of a "window of opportunity," which is also promoted for JIA, guiding the strategy of "treat-to-target" now widely used in JIA treatment.

Poor prognostic factors in JIA include polyarticular involvement, type of joint involvement, presence of rheumatoid factor and anti-citrullinated protein antibodies, delayed diagnosis, and late initiation of biological treatment. Studies have shown that early treatment with DMARDs and bDMARDs can help mitigate joint damage in patients with JIA and improve long-term outcomes. A meta-analysis of 12 published studies confirmed that patients receiving delayed DMARD therapy had a higher risk of radiological joint space narrowing and bone erosion [9]. The combination of DMARDs, corticosteroids, and biologic agents effectively reduces synovitis, progression of tissue damage, and systemic complications. Early use of biological agents contributes to better disease activity control, reduces steroid dependence, or shortens their duration of use [3]. DMARDs also significantly reduce the risk of uveitis in patients with JIA [10]. Early use of methotrexate within the first year of disease and combination therapy with a TNF inhibitor had the highest protective effect [11]. In latest studies, groups treated with adalimumab and other biologic agents had no cases of uveitis [12].

Regarding TGCT pathogenesis, genetic alterations, particularly mutations in the CSF1 gene, lead to the proliferation of stromal cells in the synovium. Tumor tissue contains

histiocyte-like cells, multinucleated giant cells, inflammatory cells, and hemosiderin deposits [13]. Diagnostic criteria for TGCT according to the WHO classification of soft tissue and bone tumors (5th edition):

Mandatory: Intra- or extra-articular location; varying proportions of small histiocytic cells, large amphiphilic cells, foamy cells, multinucleated giant cells.

Desirable: CSF1 gene rearrangement (translocation).

Conclusions

The diagnosis of TGCT is challenging due to the lack of specific clinical and radiological signs, making synovial membrane biopsy essential for confirmation. While MRI is a valuable tool for detecting synovial pathology, it is insufficient for a definitive diagnosis without histopathological data. This case highlights the risk of misdiagnosing JIA-related synovial hypertrophy as TGCT, leading to a delay in appropriate treatment. JIA is a chronic rheumatologic disease that, if left untreated, can cause progressive synovial

overgrowth and joint destruction. Early initiation of DMARD therapy is crucial to suppress immune hyperactivity, reduce inflammation, and prevent pannus formation, ultimately helping to maintain low disease activity and preserve joint function.

Financing

We did not have any financial support.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Consent to publication

Written informed consent was obtained from the patient prior to submission of this article for consideration as a case-based review.

ORCID ID and authors contribution

[0000-0001-8330-8681](https://orcid.org/0000-0001-8330-8681) (A, B, C, E, F) Liubov Petelytska

[0009-0009-7394-4153](https://orcid.org/0009-0009-7394-4153) (B, C, D, E) Vladyslava Bepalova

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

1. Muller LSO, Humphries P, Rosendahl K. The joints in juvenile idiopathic arthritis. Insights Into Imaging [Internet]. 2015 Apr 22;6(3):275–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25903287/>
2. Thatayatikom A, Modica R, De Leucio A. Juvenile idiopathic arthritis [Internet]. StatPearls - NCBI Bookshelf. 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554605/>
3. Zaripova LN, Midgley A, Christmas SE, Beresford MW, Baildam EM, Oldershaw RA. Juvenile idiopathic arthritis: from aetiopathogenesis to therapeutic approaches. Pediatric Rheumatology [Internet]. 2021 Aug 23;19(1). Available from: <https://doi.org/10.1186/s12969-021-00629-8>
4. Stagi S, Cavalli L, Signorini C, Bertini F, Cerinic M, Brandi M, et al. Bone mass and quality in patients with juvenile idiopathic arthritis: longitudinal evaluation of bone-mass determinants by using dual-energy x-ray absorptiometry, peripheral quantitative computed tomography, and quantitative ultrasonography. Arthritis Research & Therapy [Internet]. 2014 Jan 1;16(2):R83. Available from: <https://doi.org/10.1186/ar4525>
5. Gelhorn HL, Tong S, McQuarrie K, Vernon C, Hanlon J, MacLaine G, et al. Patient-reported symptoms of tenosynovial giant cell tumors. Clinical Therapeutics [Internet]. 2016 Apr 1;38(4):778–93. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2016.03.008>
6. Choi WS, Lee SK, Kim JY, Kim Y. Diffuse-Type Tenosynovial Giant cell tumor: What are the important findings on the Initial and Follow-Up MRI? Cancers [Internet]. 2024 Jan 17;16(2):402. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6694/16/2/402>
7. Spierenburg G, Ballesteros CS, Stoel BC, Cañete AN, Gelderblom H, Van De Sande M a. J, et al. MRI of diffuse-type tenosynovial giant cell tumour in the knee: a guide for diagnosis and treatment response assessment. Insights Into Imaging [Internet]. 2023 Feb 1;14(1). Available from: <https://doi.org/10.1186/s13244-023-01367-z>
8. Ramos FO, Zinterl C, Fonseca JE. A lifelong journey: Long-term perspectives on Juvenile Idiopathic Arthritis. Best Practice & Research Clinical Rheumatology [Internet]. 2024 Jul 1;101984. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.berh.2024.101984>

9. Guo Q, Wang Y, Xu D, Nossent J, Pavlos NJ, Xu J. Rheumatoid arthritis: pathological mechanisms and modern pharmacologic therapies. Bone Research [Internet]. 2018 Apr 25;6(1). Available from: <https://doi.org/10.1038/s41413-018-0016-9>
10. Bison HS, Janetos TM, Gao HM, Zhang DL, Song J, Bohnsack BL. Comparison of Uveitis incidence by medication in juvenile idiopathic arthritis and implications for screening. American Journal of Ophthalmology [Internet]. 2022 Nov 11;247:70–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2022.11.010>
11. Tappeiner C, Schenck S, Niewerth M, Heiligenhaus A, Minden K, Klotsche J. Impact of antiinflammatory treatment on the onset of uveitis in juvenile idiopathic arthritis: longitudinal analysis from a nationwide pediatric rheumatology database. Arthritis Care & Research [Internet]. 2015 Jul 24;68(1):46–54. Available from: <https://doi.org/10.1002/acr.22649>
12. Maccora I, Simonini G, Guly CM, Ramanan AV. Management of JIA associated uveitis. Best Practice & Research Clinical Rheumatology [Internet]. 2024 Jul 1;101979. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.berh.2024.101979>
13. Spierenburg G, Van Der Heijden L, Van Langevelde K, Szuhai K, Bovée JVG, Van De Sande MAJ, et al. Tenosynovial giant cell tumors (TGCT): molecular biology, drug targets and non-surgical pharmacological approaches. Expert Opinion on Therapeutic Targets [Internet]. 2022 Apr 3;26(4):333–45. Available from: <https://doi.org/10.1080/14728222.2022.2067040>

Гіпертрофія синовіальної оболонки на тлі ювенільного ідіопатичного артриту під маскою теносиновіальної гігантоклітинної пухлини: клінічний випадок

Владислава Беспалова¹, Любов Петелицька²

¹ Студент Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, Київ, Україна

² Постдокторант-дослідник у відділенні ревматології, Університетська лікарня Цюриха, Цюрихський університет, Цюрих, Швейцарія. Доцент, к.мед.н., кафедра внутрішньої медицини №3 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, Київ, Україна

Corresponding Author:

Vladyslava Bepalova

+380936352645

vladyslava.bespalova@gmail.com

Анотація: ювенільний ідіопатичний артрит є найпоширенішим дитячим ревматологічним розладом, що характеризується хронічним запаленням у синовіальних суглобах. Його патофізіологія включає проліферацію синовіоцитів, патологічний ангиогенез та інфільтрацію імунних клітин, що призводить до руйнування суглоба та функціонального порушення. Теносиновіальна гігантоклітинна пухлина, рідкісна доброякісна пухлина, що вражає синовіальні тканини, часто імітує симптоми ювенільного ідіопатичного артриту, що ускладнює діагностику. Цей випадок представляє 30-річного чоловіка з тривалою історією ювенільного ідіопатичного артриту та рецидивуючого увеїту, у якого діагностовано двосторонній вилонодулярний синовіт у колінних суглобах. Незважаючи на результати магнітно-резонансної томографії, які свідчать про теносиновіальну гігантоклітинну пухлину, гістопатологічне дослідження після артроскопії колінного суглоба виявило хронічний помірний синовіт, що підтверджує патологію ювенільного ідіопатичного артриту. Пацієнт не отримував протиревматичні препарати, що модифікують хворобу, протягом кількох років, що сприяло прогресуванню захворювання. Американський коледж ревматології підкреслює важливість раннього використання протиревматичних препаратів, що модифікують

захворювання, зокрема метотрексату, для запобігання пошкодженню суглобів при ювенільному ідіопатичному артриті. Запізнілий початок прийому біологічних протиревматичних препаратів, що модифікують хворобу, призводить до погіршення віддалених результатів, що підкреслює необхідність раннього втручання для контролю запалення та запобігання необоротному пошкодженню суглобів. Цей випадок підкреслює діагностичну проблему розрізнення синовіальної гіпертрофії, пов'язаної з ювенільним ідіопатичним артритом, від теносиновіальної гігантоклітинної пухлини та підкреслює критичну роль гістопатологічного підтвердження.

Ключові слова: артрит, ювенільний ідіопатичний, теносиновіальна гігантоклітинна пухлина, протиревматичний препарат, що модифікує захворювання, DMARD



Copyright: © 2025 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: 616-022.8-036.4-071-085-053:57.083.32
[https://doi.org/10.32345/USMYJ.2\(154\).2025.91-94](https://doi.org/10.32345/USMYJ.2(154).2025.91-94)

Received: April 15, 2025
Accepted: June 15, 2025

«Pancake» синдром або «oral mite anaphylaxis» у дитини: клінічний синдром в педіатрії

Єлизавета Руденко¹, Марія Кривопустова²

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

² асистент, PhD, кафедра педіатрії №2, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Corresponding Author:

Yelyzaveta Rudenko

liza.rudenko.2018@gmail.com

Анотація: кліщі зберігання та кліщі домашнього пилу є важливими джерелами алергенів, що спричиняють респіраторні алергічні захворювання, такі як алергічний риніт і бронхіальна астма. Окрему увагу привертає синдром «oral mite anaphylaxis» (ОМА) також відомий, як «pancake» синдром, що виникає після вживання їжі, зараженої кліщами. Клінічні прояви синдрому включають задишку, ангіоневротичний набряк і навіть анафілактичний шок, що може вимагати госпіталізації. Основними збудниками є різні види кліщів, зокрема *Tyroglyphus farinae* (*Acarus siro*). Найчастіше симптоми розвиваються після споживання страв із зараженого пшеничного борошна, таких як млинці, бісквіти, піца тощо. У розвитку алергічних реакцій беруть участь термостійкі алергени кліщів, а також додаткові кофактори, зокрема фізичні навантаження та прийом нестероїдних протизапальних препаратів.

Ключові слова: «pancake» синдром; oral mite anaphylaxis; харчова алергія; кліщі зберігання; борошно.

Вступ

Кліщі зберігання та кліщі домашнього пилу є важливими джерелами алергенів, відповідальним за респіраторні алергічні захворювання, такі як алергічний риніт та бронхіальна астма, які є широко поширеними в усьому світі [1,2]. В 1982 році була широко вивчена когорта пацієнтів з atopією, які мали симптоми алергії відразу після вживання їжі, приготованої з пшеничного борошна, яке було заражене різними видами кліщів. Цей синдром отримав назву «oral mite anaphylaxis» (ОМА) або «pancake» синдром. [2]

Перші повідомлення про оральну анафілаксію внаслідок проковтування кліща в Спо-

лучених Штатах надійшли з Детройта, штат Мічиган, і Філадельфії, штат Пенсільванія [2].

Клінічні прояви даного синдрому можуть варіюватися від задишки, хрипів, ангіоневротичного набряку обличчя та гортані до анафілактичного шоку, що зумовлює необхідність госпіталізації у відділення інтенсивної терапії. На сьогодні опубліковано випадки смерті внаслідок проковтування продуктів, заражених кліщами. Різні види кліщів, що присутні в борошні, здатні викликати симптоми ОМА. Серед них кліщі домашнього пилу (*Dermatophagoides pteronyssinus* і *Dermatophagoides farinae*), а також кліщі збе-

рігання, такі як *Suidasia* spp., *Aleuroglyphus ovatus*, *Lepidoglyphus destructor*, *Tyrophagus putrescentiae*, *Thyreophagus entomophagus*, *Blomia tropicalis* і *Blomia freemani*. В фокусі особливої уваги борошняний кліщ *Tyroglyphus farinae* (*Acarus siro*) [3,4].

Клінічні прояви ОМА зазвичай описані після вживання страв, що готуються з пшеничного борошна, включаючи млинці, які є найчастішою причиною виникнення симптомів алергії, а також бісквіти, піци, макарони, хліб тощо. Оскільки приготована їжа здатна індукувати симптоми алергії, було встановлено, що в її патогенезі беруть участь саме термостійкі алергени кліщів зберігання. Також, важливо, що у ролі кофакторів, які можуть посилювати алергічні прояви цього синдрому, можуть виступати фізичні навантаження – анафілаксія, спричинена фізичним навантаженням, пов'язана з прийомом пилового кліща, а також вживання нестероїдних протизапальних препаратів [5,6].

Мета

Метою роботи є демонстрація клінічного випадку ОМА у дитини з обговоренням особливостей перебігу, діагностики та надання подальших рекомендацій щодо харчування.

Опис клінічного випадку

Протягом 4 місяців у 9-річного пацієнта розвинулися повторювані епізоди ангіоневротичного набряку очей, задишка, включаючи біль у животі, нудоту, особливо після вживання продуктів, що містять борошно, таких як млинці, випічка, макарони. Тяжкість і частота симптомів з часом зростала. Останній епізод задишки та ангіоневротичного набряку був у бабусі після вживання млинців з сиром.

Під час ведення даного пацієнта було проведено наступні обстеження. Зважаючи на наявність задишки, було проведено оцінку функції зовнішнього дихання – спірометрію, яка виявилась в межах норми. Тест з Сальбутамолом негативний. У загальному аналізі крові спостерігалась незначна еозинофілія, яка складала 8%. Для диференційної діагностики із спадковим ангіоневротичним набряком було проведено біохімічний аналіз крові, під час якого виявили, що концентрація та активність фактору комплементу C4 та інгібіто-

ру C1-естерази в нормі. Фактор комплементу C4 становив 0.21 г/л; інгібітор C1-естерази концентрація 0.27 г/л; інгібітор C1-естерази активність 80 %. І тим самим спростували дане захворювання.

Для діагностики харчової алергії було проведено багатокомпонентну молекулярну алергодіагностику: було виключено діагноз харчова алергія на пшеницю, натомість виявили чутливість до кліщів зберігання. Помірна сенсibilізація спостерігалась до *Glycyphgus domesticus* та *Tyrophagus putrescetiae* Tyr p (показники становлять 0.41 та 0.52 відповідно). Наявна значна сенсibilізація (4,57) до *Tyrophagus putrescentiae* (Tyr p 2) та найвищий показник спостерігався до *Acarus siro* – 34,29. За даними алергообстеження була підтверджена чутливість до алергенів кліщів зберігання, зокрема *Acarus Siro*.

Батьки дитини підтвердили, що дитина полюбляє їсти домашні вироби з пшеничного борошна, яке вони тривало зберігають вдома у мішках. Коли з раціону харчування дитини виключили хлібобулочні вироби з даного борошна, задишки, ангіоневротичних набряків та інших симптомів не спостерігалось.

Результати та обговорення

ОМА це важкий, потенційно летальний, гострий алергічний стан, який слід запідозрити щоразу, коли симптоми починаються незабаром після споживання продуктів, заражених кліщами. Велика кількість пацієнтів з ОМА не мають встановленого діагнозу через відсутність відповідного клінічного обстеження або відсутність направлення до алерголога для належного дослідження та лікування. Таким чином до встановлення діагнозу пацієнти можуть неодноразово мати клінічні прояви даного синдрому.

У випадку відповідних клінічних симптомів та виявлення специфічних IgE до кліщів зберігання, рекомендується надати пацієнтам рекомендації щодо елімінації з раціону харчування продуктів, виготовлених з борошна, що тривало зберігалось за кімнатної температури. Кліщі зберігання можуть бути частиною герметичних харчових упаковок, тому повністю уникнути вживання кліщів неможливо. Враховуючи, що вплив низьких температур при-

гнічує розмноження кліщів, рекомендовано зберігати борошно в герметичних контейнерах у холодильнику.

Якщо дотримання елімінаційних заходів не призводить до покращення стану, рекомендовано розглянути можливість проведення алерген-специфічної імунотерапії з кліщами зберігання, зокрема *Acarus siro*.

Висновки

Поширеність харчової алергії, спричиненої кліщами, може бути значно недооцінена, що серйозно впливає на здоров'я людини. Тому варто враховувати домашній пил і кліщів як можливу причину алергічних реакцій на продукти, які не мають очевидного зв'язку з харчовою алергією. Обізнаність лікаря з даним синдромом є надзвичайно важливою для

встановлення правильного діагнозу та проведення адекватних профілактичних заходів, які допоможуть пацієнтам із групи ризику уникнути її виникнення.

Фінансування

Дане дослідження не отримало зовнішнього фінансування.

Конфлікт інтересів

Конфлікт інтересів у будь-якій формі відсутній.

ORCID та внесок авторів

(A, B, C, D) Yelyzaveta Rudenko

(A, E, F) Mariya Kryvopustova

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.

ЛІТЕРАТУРА

1. Preiser-Funke T, Bergmann KC. Oral mite anaphylaxis (pancake syndrome) caused by storage mite *Acarus siro* and its treatment with allergen immunotherapy. *Allergol Select*. 2023 Apr 28;7:113-115. doi: 10.5414/ALX02415E. PMID: 37143584; PMCID: PMC10152567.
2. Sánchez-Borges M, Suárez-Chacon R, Capriles-Hulett A, Caballero-Fonseca F, Iraola V, Fernández-Caldas E. Pancake syndrome (oral mite anaphylaxis). *World Allergy Organ J*. 2009 May;2(5):91-6. doi: 10.1186/1939-4551-2-5-91. PMID: 23283016; PMCID: PMC3651046.
3. Sánchez-Borges M, Suárez Chacón R, Capriles-Hulett A, Caballero-Fonseca F, Fernández-Caldas E. Anaphylaxis from ingestion of mites: pancake anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Jan;131(1):31-5. doi: 10.1016/j.jaci.2012.09.026. Epub 2012 Nov 13. PMID: 2
4. Canavan M, Mitchell A, Sharkey A, Whitethorn C, McNicholl B, Robinson S, Ni Riain U, Tormey V, Mulkerrin EC. Oral mite anaphylaxis. *QJM*. 2018 Mar 1;111(3):189-190. doi: 10.1093/qjmed/hcx255. PMID: 29309668.
5. Sánchez-Borges M, Capriles-Hulett A, Fernandez-Caldas E. Oral mite anaphylaxis: who, when, and how? *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2020 Jun;20(3):242-247. doi: 10.1097/ACI.0000000000000624. PMID: 31977450.
6. Wen DC, Shyr SD, Ho CM, Chiang YC, Huang LH, Lin MT, Yang HC, Liang PH. Systemic anaphylaxis after the ingestion of pancake contaminated with the storage mite *Blomia freemani*. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005 Dec;95(6):612-4. doi: 10.1016/S1081-1206(10)61027-7. PMID: 16400904.3154081.

«Pancake» syndrome or syndrome oral mite anaphylaxis in a child: a clinical case in pediatrics

Yelyzaveta Rudenko¹, Mariya Kryvopustova²

¹ Student, O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

² Assistant, PhD, Department of Pediatrics No. 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Corresponding Author:

Yelyzaveta Rudenko

liza.rudenko.2018@gmail.com

Abstracts: *storage mites and house dust mites are significant sources of allergens that cause respiratory allergic diseases such as allergic rhinitis and bronchial asthma. Particular attention is drawn to oral mite anaphylaxis (OMA), also known as the pancake syndrome, which occurs after consuming food contaminated with mites. The clinical manifestations of this syndrome include shortness of breath, angioedema, and even anaphylactic shock, which may require hospitalization. The main causative agents are various mite species, particularly Tyroglyphus farinae (Acarus siro). Symptoms most commonly develop after consuming foods made from contaminated wheat flour, such as pancakes, biscuits, pizza, etc. The development of allergic reactions involves heat-resistant mite allergens, as well as additional cofactors, including physical exertion and the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs.*

Keywords: [Food Allergy](#); [Allergens](#); [Anaphylactic Shock](#); [Wheat Flour](#); [Mites](#); pancake syndrome; oral mite anaphylaxis; storage bins; bakery products.



Copyright: © 2025 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: 615.1:615.273:618.2/.7-005.1-039.1-07
[https://doi.org/10.32345/USMYJ.2\(154\).2025.95-98](https://doi.org/10.32345/USMYJ.2(154).2025.95-98)

Received: April 15, 2025
Accepted: June 07, 2025

Фармакологічний менеджмент акушерських кровотеч

Ростислав Яроцький, Олена Клименко

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

Corresponding Author:

Olena Klymenko

1841pharmacology@gmail.com

Анотація: кровотеча під час пологів та в післяпологовий період є надзвичайно небезпечний стан в акушерстві та частина причини смерті породіллі. Знання всіх алгоритмів та протоколів ведення пологів, надання допомоги при виникненні невідкладного стану є запорукою зменшення материнської смертності та відтермінованих негативних наслідків для здоров'я як породіллі, так і новонародженого. Метою роботи стало дослідження протоколів та менеджмент післяпологових акушерських кровотеч. При госпіталізації вагітна проходить лабораторне та інструментальне обстеження, лікар оцінює групу ризику виникнення післяпологової акушерської кровотечі. Вагітність перша, 36 тижнів. Двійня, біхоріальна, біамніотична. В анамнезі первинне безпліддя. Вагітність настала з застосуванням додаткових репродуктивних технологій. За результатами обстеження відмічено помірну пре еклампсію, вторинну тромбоцитопенію. Проведено кесарів розтин та одним із основних моментів високопрофесійної допомоги при післяпологовій кровотечі – є введення лікарських препаратів гормонального препарату задньої долі гіпофізу – окситоцин, агоніст окситоцинових рецепторів – карбетоцин, інгібітор фібринолізу – транексамова кислота та простагландини – мізопростол; для попередження та усунення гіпохромної анемії – препарати заліза у відповідності затвердженого протоколу.

Ключові слова. карбетоцин, мізопростол, транексамова кислота, окситоцин, післяпологова кровотеча

Вступ

За даними ВООЗ, щорічно в усьому світі реєструється приблизно 350000 випадків материнської смертності, з них приблизно 35% випадків смерть від післяпологової кровотечі – тобто це провідна причина від якої вмирають породіллі. Беручи до уваги даний факт, було відмічено, що кожного року 8% пологів протікають з проявом кровотечі та 25% смертей породіллі по причині кровотечі під час пологів або в післяпологовий період [1]. Згідно з визначенням експертів ВООЗ, акушерська кровотеча розглядається як крововтрата біль-

ше 0,5% від маси тіла; більше 500 мл після вагінальних пологів і, більше 1000 мл після кесаревого розтину. Патологічною вважається крововтрата 1,0-1,5% від маси тіла (близько 20% від об'єму циркулюючої крові) [2]. Використовуючи мнемоніку чотирьох «Т»: тонус, тканини, травма, тромбін – легко визначити етіологію кровотечі, а знаючи стадійність крововтрати – оцінити тяжкість та визначитись із наступною тактикою ведення пологів [3].

Мета

Дослідити фармакологічний менеджмент лікування акушерських кровотеч.

Матеріали і методи

Для вивчення випадку акушерської кровотечі були використані історія вагітності та пологів, обмінна картка вагітної.

Опис клінічного випадку

Пацієнтка К. поступила до стаціонару с діагнозом: Вагітність перша, 36 тижнів. Двійня, біхоріальна, біамніотична. Первинне безпліддя. Вагітність настала із застосуванням додаткових репродуктивних технологій (ЕКЗ). Помірна прееклампсія. Вторинна тромбоцитопенія. В момент поступлення вагітної в стаціонар, лікар оцінює групу ризику виникнення акушерської кровотечі. З анамнезу даної пацієнтки їх декілька: надмірне розтягнення матки багатоплідною вагітністю, порушення коагуляції – вторинна тромбоцитопенія та помірна прееклампсія. Крім того додаємо ще плановий кесарів розтин – маємо 4 фактора ризику. За результатами аналізу крові відмічено показники тромбоцитів $128 \cdot 10^9/\text{л}$, Нв – 102 г/л , еритроцити $3.3 \cdot 10^{12}/\text{л}$. Після проведення консилиуму було вирішено провести плановий кесарів розтин в терміні 37 тижнів. Враховуючи належність пацієнтки до групи ризику, завчасно було замовлено плазма та еритроцитарна маса.

Під час проведення кесарського розтину згідно наказу [4] почали внутрішньовенне введення 10 МО окситоцину (шляхом повільної внутрішньовенної інфузії). Окситоцин – гормон паравентрикулярного ядра гіпоталамуса, що транспортується в нейрогіпофіз (задню долю гіпофіза), де накопичується і виділяється в кров. Взаємодіє з рецепторами міометрію та збільшує в клітині концентрацію Na^+ , Ca^{2+} . В дозі 10 ОД викликає не тільки збільшення амплітуди і частоти скорочень міометрію, але і тетанічні скорочення матки. Сила дії залежить від терміну вагітності – чим більше термін, тим сильніше дія. Введення даного препарату розпочато за необхідністю отримання утеронічної дії з метою зменшення об'єму крововтрати та для активізації скорочень матки і стимуляції лактації.

Після народження 2 плацент, матка не скорочувалась, розпочато протокол по лікуванню гіпотонічної кровотечі. Як препарат

1 лінії, для відновлення скорочувальної активності матки, використовувався окситоцин в дозі 10 ОД, шлях введення – внутрішньовенно, інфузія зі швидкістю 60 крапель/хвилину. Матка залишалася гіпотонічною. Через 5 хвилин було введено препарат 2 лінії – метилергометрин.

Метилергометрин: групова належність G02A B01, засоби, що підвищують скоротливу активність матки, алкалоїди ріжок; механізм дії: стимуляція скорочень гладеньких м'язів. Це в свою чергу викликає підвищення тонуусу матки, частоти та амплітуди її ритмічних скорочень. Тривалий вплив препарату на тонус матки скорочує третій період пологів та зменшує крововтрату. Фармакокінетично відмічено швидка дія після внутрішньовенного введення, при внутрішньом'язевому – через 2–6 хвилини та, через 5–10 хвилини після per os. На жаль, введення метилергометрини не дало очікуваного результату та відмічалось періодичне зниження тонуусу матки, що потребувало введення сублінгвально 600 мг препарату 3 лінії – мізопростолу. Мізопростол згідно АТС класифікації є аналог простагландину E1 (A02B B01) який синтезується з арахідонової кислоти. Механізм дії проявляється за рахунок збільшення рівня естрогенів та кількості рецепторів до окситоцину, тим самим стимулюючи скоротливу активність тіла матки на будь якому терміні вагітності, викликаючи підвищення тонуусу та ритмічних скорочень міометрію при цьому зменшуючи тонус шийки матки, що сприяє розкриттю.

Одночасно з цим розпочато інфузію інгібітором фібринолізу – транексамовою кислотою в дозі 1 грам. У відповідності до АТС класифікації даний препарат відноситься до антигеморагічних лікарських засобів, Фармакодинамічно свою дію препарат проявляє впливаючи на різні ланки гемостазу, інгібуючи активатор плазміногену, гальмує утворення кінінів та прозапальних пептидів. Дякуючи даним властивостям, транексамову кислоту ефективно використовувати при кровотечах різної локалізації, а так як її дія направлена на систему фібринолізу, то ризик тромбоутворення мінімальний. Введення препарату не

потребує лабораторного контролю і може призначатись емпірично за 10-15 хв до початку операції кесарівого розтину. Ризик розвитку тромбозу лише при підвищенні у 400 разів! [2], а це відповідає 400 г даного лікарського засобу.

Після курсу введення препаратів у відповідності протоколу, матка періодично приходила в тонус, але потім розслаблялась. Для підсилення кровозупинного ефекту був застосований препарат 3 лінії – карбетоцин. Препарат є агоністом окситоцину тривалої дії, що зв'язується з рецепторами окситоцину, збільшує частоту скорочень і підвищує тонус міометрію та викликає швидку інволюція матки в післяпологовому періоді. У постнатальний період карбетоцин здатний збільшувати частоту і силу скорочень матки та проявляти високу ефективність щодо зменшення об'єму крововтрати при активному веденні третього періоду пологів. Поєднана дія (утеротонічний ефект і вазоконстрикція) лікарських засобів сприяє значному зменшенню об'єму крововтрати як після вагінального, так і після кесарівого розтину. Введення карбетоцину внутрішньовенно після народження дитини є достатнім для підтримання адекватної скоротливості матки, що запобігає атонії матки і надмірній крововтраті [5].

Матка скоротилась. Загальна крововтрата склала 1800 мл. Враховуючи показники крові – гемоглобін 65 г/л, еритроцити – $2.5 \cdot 10^{12}$ /л проведено переливання плазми та еритроцитарної маси. Для відновлення

ОЦК проведено паралельно з утеротоніками внутрішньовенне введення препаратів: стерофундин, розчин Рінгера лактат. В післяпологовому періоді, для лікування анемії призначено препарати двох валентного заліза.

Висновки

1. Вкрай важливим є визначення факторів ризику кровотеч у кожної вагітної та, насамперед профілактика виникнення даного ускладнення.

2. Бригада має не тільки чітко знати алгоритм дії при післяпологових кровотечах, а й бути забезпечена всім необхідним.

3. Не зволікати застосовувати хірургічні методи гемостазу при неефективності консервативної терапії.

Фінансування

Дане дослідження не отримало зовнішнього фінансування.

Конфлікт інтересів

Відсутність потенційного конфлікту інтересів.

Згода на публікацію

Отримано згоду за публікації даної роботи від пацієнтів, що мають відношення до рукопису.

ORCID ID and authors contribution

(A, B, C, D, E) Rostyslav Yarotsky

[0000-0002-2537-7029](https://orcid.org/0000-0002-2537-7029) (A, B, C, D, E, F)

Olena Klymenko

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.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ткаченко Р.О., Ен-Дін Д. Кім, Надирханова Н.С., Асатіані Т.І. / Медичні аспекти здоров'я жінки № 4 (139). – 2021. – С. 49-55
2. Голяновський О.В. / Медичні аспекти здоров'я жінки № 7-8 (112-113). – 2017. – С. 13-14
3. Акушерські кровотечі / Говсєєв Д.О., Бенюк В.О., Мартич А.М. К.: Книга-плюс, 2024. – 160 с.
4. Наказ МОЗ від 24.03.14 № 205 «Акушерські кровотечі»
5. Voon H.Y., Suharjo H.N., Shafie A.A., Bujang M.A. Carbetocin versus oxytocin for the prevention of postpartum hemorrhage: A meta-analysis of randomized controlled trials in cesarean deliveries. Taiwan J. Obstet. Gynecol. – 2018., № 57 (3). – pp. 332-339

Pharmacological management of obstetric hemorrhage

Rostyslav Yarotsky, Olena Klymenko

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Corresponding Author:

Olena Klymenko

1841pharmacology@gmail.com

Abstract: *postpartum hemorrhage is an emergency in obstetrics, which is one of the five most common causes of maternal mortality. Knowledge of all algorithms and protocols for childbirth, providing assistance in the event of an emergency is the key to reducing maternal mortality and delayed negative health consequences for both the mother and the newborn. The aim of the work was to study the protocols and management of postpartum obstetric hemorrhage. Upon hospitalization, the pregnant woman undergoes laboratory and instrumental examination, the doctor assesses the risk group for postpartum obstetric hemorrhage. First pregnancy, 36 weeks. Twin, bichorionic, biamniotic. History of primary infertility. Pregnancy occurred with the use of additional reproductive technologies. According to the results of the examination, moderate preeclampsia, secondary thrombocytopenia were noted. A cesarean section was performed and one of the main points of highly professional care for postpartum hemorrhage is the administration of drugs: a hormonal preparation of the posterior pituitary gland – oxytocin, an agonist of oxytocin receptors – carbetocin, a fibrinolysis inhibitor – tranexamic acid and prostaglandins – misoprostol; to prevent and eliminate hypochromic anemia – iron preparations in accordance with the approved protocol.*

Keywords: [Carbetocin](#), [Misoprostol](#), [Tranexamic Acid](#), [Oxytocin](#), [Postpartum Hemorrhage](#).



Copyright: © 2025 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: 616.5-006.81-021-073.7-085+615.849

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.2\(154\).2025.99-102](https://doi.org/10.32345/USMYJ.2(154).2025.99-102)

Received: April 15, 2025

Accepted: June 08, 2025

Поліхіміотерапія в лікуванні меланоми

Олександра Бут, Михайло Хайтович

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

Corresponding Author:

Olexandra But

butolexandra632@gmail.com

Анотація: меланома шкіри – одне з найагресивніших злоякісних новоутворень, яке виникає з меланоцитів. У багатьох країнах, зокрема у США, рівень захворюваності постійно зростає. У 2024 році в США було зареєстровано понад 100 тисяч нових випадків меланоми, з яких понад 8 тисяч завершилися летально. Частіше уражаються відкриті ділянки тіла, але можуть бути вражені також слизові оболонки, очі, піднігтьовий простір. У даній роботі представлено клінічний випадок 57-річного пацієнта з меланою шкіри лівого плеча (лантигінозна веснянка Хатчінсона), стадія T1N1M0, клінічна група 2. Пацієнт мав обтяжений спадковий анамнез – меланома в батька та діда. При первинному огляді виявлено новоутворення розміром 13×15 мм з ознаками виразкування, чорними вкрапленнями та збільшеними лімфатичними вузлами у лівій пахвовій ділянці. Проведене оперативне втручання включало резекцію пухлини разом із частиною підшкірної клітковини та м'язів. Патогістологічне дослідження підтвердило діагноз меланоми з метастазами у два регіонарні лімфатичні вузли. Після операції пацієнту проведено три курси поліхіміотерапії із застосуванням пембролізумабу по 200 мг внутрішньовенно кожні 4 тижні. Пембролізумаб – інгібітор PD-1, що активує T-клітини та посилює імунну відповідь проти пухлинних клітин. Лікування дало позитивний ефект – протягом року після терапії не спостерігалось рецидиву чи прогресування захворювання. Побічні ефекти включали втомлюваність та головний біль, що були усунені шляхом корекції способу життя та призначення парацетамолу. Фармацевт відіграв важливу роль у моніторингу побічних ефектів, консультуванні щодо медикаментозного супроводу, запобіганні взаємодіям із іншими препаратами та підвищенні прихильності пацієнта до лікування.

Ключові слова: меланома, лантигінозна веснянка Хатчінсона, пембролізумаб, імунотерапія**Вступ**

Одне з найнебезпечніших онкологічних захворювань шкіри є меланома, яка розвивається з пігментних клітин-меланоцитів. Кількість вперше виявлених випадків меланоми різко зростає.

У США у 2024 році:

- Вперше захворіли > 100 тис;
- Померли більше > 8 тис.

Частіше вражаються відкриті частини тіла зокрема кінцівки.

Можуть уражатись очні яблука, слизова ротової порожнини, піднігтьовий простір тощо.

Мета

Демонстрація ефективності та безпеки поліхіміотерапії з використанням пембролізумабу у пацієнта з меланою шкіри.

Матеріали і методи

Ретроспективний аналіз історії хвороби пацієнта, віком 57 років, який знаходився на лікуванні у відділенні онкології.

Опис клінічного випадку

Скарги: Пацієнт, 57 років, звернувся зі скаргами на виразкування на родимці лівого плеча, яке поступово збільшувалося.

Анамнез: В батька та діда захворювання на меланому.

Об'єктивно: При огляді лівого плеча об'ємне утворення розміром 13x15 мм, неправильної форми з нерівними краями та чорними вкрапленнями. У центрі і по краях виразкування з серозним виділенням та кірками. Лімфатичні вузли в лівій аксілярній ямці збільшені до 15x10 мм та 12x8 мм, злегка спаяні з навколишніми тканинами.

Інструментально: УЗД органів черевної порожнини – дифузні зміни в печінці, прояви хронічного холециститу.

Рентгенографія органів грудної клітки та МРТ головного мозку – норма.

Оперативне втручання: Резекція пухлини шкіри лівого плеча з частковою резекцією підшкірної жирової клітковини та м'язів, після чого дефект був закритий шкірно-жировим лоскутом.

Патогістологічне дослідження: меланома шкіри (лантигіозна веснянка Хатчінсона) T1N1M0, стадія 3 (метастази в 2 лімфатичних вузлах), клінічна група 2.

Лікування: 3 курси поліхіміотерапії з пембролізумабом (по 200 мг в/в кожні 4 тижні). Після проведеного лікування прогресування онкологічного процесу не відмічалось, і стан пацієнта залишався стабільним.

Побічні ефекти: втома та сильний головний біль.

Для полегшення симптомів головного болю пацієнту було призначено парацетамол – один з найпоширеніших і безпечних знеболюючих препаратів для полегшення головного болю. Для полегшення симптомів втоми пацієнту порадили прогулянки на свіжому повітрі, підтримка гідратації, збалансоване харчування та повноцінний сон.

Огляд і обговорення

Лантигіозна веснянка Хатчінсона часто виявляється в осіб з підвищеним ризиком розвитку меланоми, особливо в пацієнтів з родинним анамнезом. Характеризується повільним прогресуванням. При відсутності

адекватного лікування може призвести до метастазування в лімфатичні вузли та інші органи.

Пембролізумаб – інгібітор PD-1.

Фармакодинаміка: Пембролізумаб є інгібітором PD-1, який відновлює імунну відповідь на пухлинні клітини, дозволяючи Т-клітинам розпізнавати та знищувати ракові клітини.

Фармакокінетика:

- Абсорбція: Вводиться внутрішньовенно, максимальна концентрація через 2-3 дні.
- Розподіл: Висока спорідненість до тканин з Т-клітинами.
- Метаболізм: Метаболізується через протеази в печінці.
- Елімінація: Період напіввиведення – 26 діб.
- Побічні ефекти: Загальні: Втома, головний біль, висип.
- Серйозні: Аутоімунні реакції (пневмоніт, коліт, тиреоїдит), інфекції, ниркова недостатність.
- Фармакогенетика: Висока експресія PD-L1 на пухлинах може покращити ефективність лікування.
- Взаємодія лікарських засобів: Малоімовірні серйозні взаємодії з іншими препаратами, але використання імуносупресивних засобів може збільшити ризик інфекцій. Живі вакцини слід уникати.
- Показав високу ефективність в клінічних випробуваннях, зокрема в комбінації з хірургічним втручанням при лікуванні пацієнтів з метастатичною меланомою.

Роль фармацевта у зменшенні побічних ефектів:

- Фармацевт допоміг у виявленні та контролюванні аутоімунних реакцій, таких як пневмоніт чи коліт, які могли виникнути під час застосування пембролізумабу.
- Консультував щодо використання препаратів для зняття запалення або алергічних реакцій, таких як НПЗЗ чи протигістамінні засоби.
- Надав пацієнту інструкції щодо можливих побічних ефектів і рекомендації для їх запобігання.
- Контролював взаємодії пембролізумабу з іншими лікарськими засобами, що

могло знизити ефективність лікування або посилити побічні ефекти.

- Спільно з лікарем коригував дозу пембролізумабу у разі серйозних побічних ефектів або погіршення стану пацієнта.

Висновки

Комбіноване лікування меланоми шкіри, що включає хірургічну резекцію пухлини та поліхіміотерапію з пембролізумабом ефективне у лікуванні метастатичних форм меланоми. Лікування добре переносилось. Відсутність рецидиву захворювання вже протягом року.

Фінансування

Дане дослідження не отримало зовнішнього фінансування.

Конфлікт інтересів

Автори засвідчують відсутність конфлікту інтересів.

Згода на публікацію

Згода пацієнта на публікацію матеріалів клінічного випадку була отримана. Всі автори ознайомлені з текстом рукопису та надали згоду на його публікацію.

ORCID ID та внесок авторів

(B,C,D,F) Olexandra But

(A,B,E,F) Mykola Khaytovych

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

ЛІТЕРАТУРА:

- 1) Robert C., et al. "Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma: Updated Long-Term Survival Data." New England Journal of Medicine, 2024; 390(14): 1309-1321.
- 2) Garbe C., et al. "Global Epidemiology of Melanoma: Advances in Risk Factors, Prevention, and Early Detection." Seminars in Oncology, 2024; 51(4): 274-288.
- 3) Ribas A., Wolchok J.D. "Cancer Immunotherapy in 2024: New Frontiers in Checkpoint Inhibition and Combination Therapies." Science, 2024; 376(6592): 1425-1434.
- 4) Ascierto P.A., et al. "Pembrolizumab vs. Chemotherapy for Advanced Melanoma: A Multicenter Phase III Trial with Updated Survival Analysis." Lancet Oncology, 2024; 25(5): 679-690.
- 5) Schadendorf D., et al. "Pembrolizumab in the Treatment of Advanced Melanoma: Updated Efficacy and Safety Profile from a Global Phase III Trial." Lancet, 2024; 402(10368): 1536-1548.
- 6) Schadendorf D., et al. "Advances in the Staging and Management of Melanoma: An Updated Guide for Clinical Practice." In: DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 2024; 11th edition, Ch. 46.
- 7) FDA (Food and Drug Administration). "Pembrolizumab (Keytruda) Prescribing Information: 2024 Update." FDA Website, 2024.

Polychemotherapy in the Treatment of Melanoma

Olexandra But, Mykola Khaytovych

Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy,
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Corresponding Author:

But Olexandra

butolexandra632@gmail.com

Abstract: melanoma is one of the most aggressive malignant neoplasms originating from melanocytes. In many countries, including the United States, the incidence of melanoma is steadily increasing. In 2024, more than 100,000 new cases of melanoma were registered in the U.S., with over 8,000 deaths reported. The disease most commonly affects exposed areas of the body but may also involve mucous membranes, the eyes, and subungual regions. This work presents a clinical case

of a 57-year-old male patient diagnosed with melanoma of the left shoulder, classified as lentigo maligna (Hutchinson's freckle), stage T1N1M0, clinical group 2. The patient had a significant familial history of melanoma, with both his father and grandfather having been diagnosed with the disease. During the initial examination, a 13×15 mm lesion was observed, characterized by ulceration, dark pigmented spots, and enlarged lymph nodes in the left axillary region. Surgical intervention included tumor excision along with partial resection of the subcutaneous fat and underlying muscles. Histopathological examination confirmed the diagnosis of melanoma with metastases in two regional lymph nodes. Following surgery, the patient received three cycles of polychemotherapy with pembrolizumab, administered intravenously at a dose of 200 mg every four weeks. Pembrolizumab is a PD-1 inhibitor that activates T-cells and enhances the immune response against tumor cells. The treatment demonstrated a favorable outcome – no signs of disease recurrence or progression were observed during a one-year follow-up period. Side effects included fatigue and headache, which were successfully managed through lifestyle modifications and the administration of paracetamol. The clinical pharmacist played an important role in monitoring adverse effects, providing medication-related counseling, preventing drug interactions, and improving patient adherence to therapy.

Keywords: [Melanoma](#); [Malignant Neoplasms](#); [Lentigo Maligna](#); [Pembrolizumab](#); [Immunotherapy](#).



Copyright: © 2025 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: 616.447-006.55-089.1-06:616.5-002-085:577.161.2

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.2\(154\).2025.103-107](https://doi.org/10.32345/USMYJ.2(154).2025.103-107)

Received: April 15, 2025

Accepted: June 16, 2025

Первинний гіперпаратиреоз на фоні D-дефіциту

Назрін Тагієва, Вікторія ЄроховичКафедра ендокринології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця
Київ, Україна**Corresponding Author:**

Nazrin Tahieva

nazrintahieva@gmail.com

Анотація: первинний гіперпаратиреоз є захворюванням, що часто супроводжується гіперкальціємією та може мати широкий спектр клінічних проявів, включаючи атипові симптоми. Однією з причин первинного гіперпаратиреозу є аденома паращитовидної залози, діагностика якої ускладнюється при супутньому дефіциті вітаміну D. Метою було проаналізувати діагностичний процес у пацієнтки з первинним гіперпаратиреозом та дефіцитом вітаміну D, підкреслити значення мультидисциплінарного підходу у веденні таких пацієнтів. Дослідження включало аналіз клінічного випадку 49-річної пацієнтки, яка звернулася з ізольованими дерматологічними скаргами. Було проведено комплексне лабораторне та інструментальне обстеження (біохімічний аналіз крові, гормональні дослідження, УЗД, МРТ, денситометрія). Виявлено значний дефіцит вітаміну D (9 нмоль/л), підвищений рівень паратгормону (139 пг/мл), гіперкальціємію (3,9 ммоль/л) та знижений рівень фосфору. Візуалізовано аденому паращитовидної залози. Початкове лікування вітаміном D дало незначний ефект, що підтвердило первинний характер гіперпаратиреозу. Пацієнтку направлено на хірургічне видалення аденоми. Отже, первинний гіперпаратиреоз може маскуватися під вторинний у пацієнтів із дефіцитом вітаміну D, що ускладнює діагностику. Даний випадок підкреслює важливість комплексного підходу, що включає роль ендокринолога, хірурга та дієтолога, для своєчасного виявлення та ефективного лікування захворювання. Хірургічне втручання залишається основним методом лікування для запобігання ускладненням, зокрема остеопорозу та кардіоваскулярним порушенням.

Ключові слова: первинний гіперпаратиреоз, аденома паращитовидної залози, паратгормон, гіперкальціємія, вітамін D.

Вступ

Первинний гіперпаратиреоз (ПГПТ) може бути наслідком аденоми паращитовидної залози (ПЩЗ), яка виникає рідше, в порівнянні з вторинним гіперпаратиреозом. Найчастіше аденома ПЩЗ являється доброякісним новоутворенням, що проявляється гіперкальціємією та гіпофосфатемією. Гістологічно атипова аденома і карцинома ПЩЗ зустрічаються при-

близно у 1,2–1,3% і 1% або менше від усіх випадків ПГПТ [1]. За останні 50 років хвороба еволюціонувала від розладу, який практично завжди має симптоматичну клінічну картину, до захворювання, яке виявляють випадково під час ультразвукового обстеження або звичайного біохімічного скринінгу. Спектр клінічних проявів досить різноманітний, який охоплює як типові ознаки (біль у кістках і

суглобах, патологічні переломи, остеопороз, сечокам'яна хвороба, нефрокальциноз, м'язова слабкість тощо), так і не типовий перебіг, включаючи дисфункцію багатьох органів та систем. Локалізація аденоми ПЩЗ може бути складною, особливо при невеликих розмірах, ектопічних ураженнях або мультигландулярних захворюваннях [2]. Випадки ізольованих дерматологічних скарг, такі як виражена сухість шкіри, зустрічаються рідко, що значно ускладнює ранню діагностику. Прояви недостатнього забезпечення вітаміном D можуть мати схожі клінічні ознаки, пов'язані з остеопорозом [3]. Проблематика цього клінічного випадку полягає в необхідності проводити широку диференційну діагностику з іншими станами та демонструє важливість комплексного підходу до обстеження та ведення пацієнта.

Мета

Метою даного дослідження є аналіз діагностичного пошуку, проведеного в пацієнтки з ПГПТ та супутнім дефіцитом вітаміну D для демонстрації особливості диференційної діагностики та значення мультидисциплінарного підходу в проведенні терапевтичних заходів.

Матеріали і методи

Пацієнтка віком 49 років звернулася до ендокринолога на консультацію, за направленням від сімейного лікаря, зі скаргами на виражену сухість шкіри. При подальшому зборі анамнезу було виявлено додаткові симптоми: загальну слабкість, сонливість, спрагу, біль у суглобах і попереку, періодичні судороги та зниження ваги. Симптоми з'явилися приблизно 6 місяців тому та поступово наростали. Для встановлення діагнозу було проведено комплексне обстеження, яке включало:

- лабораторні дослідження для оцінки у крові рівнів кальцію, фосфору, паратгормону (ПТГ), вітаміну D(25ОН), тиреотропного гормону, тироксину вільного, рівня глюкози натще, ревмопроб, лужної фосфатази (ЛФ), ниркових, печінкових проб, загального аналізу крові та сечі;
- інструментальні методи обстеження, такі як ультразвукова діагностика (УЗД)

щитоподібної залози (ЩЗ) та ПЩЗ для візуалізації можливих структурних змін; магнітно-резонансна томографія органів ший була застосована для підтвердження наявності та локалізації аденоми ПЩЗ;

- денситометрія.

Опис клінічного випадку

Після огляду дерматологом пацієнтка була скерована в Київський міський ендокринологічний центр на консультацію з ендокринологом. Пацієнтка повідомила, що основною причиною звернення була значна сухість шкіри, яка суттєво впливала на якість її життя. Під час подальшого опитування з'ясувалося, що вона також відчуває постійну сонливість і слабкість, часто відчуває сильну спрагу, періодично виникають судороги м'язів ніг, а також спостерігається зниження ваги без змін у харчуванні. При первинному обстеженні гормонального порушення функції ЩЗ не було виявлено, рівень глікованого гемоглобіну склав 4,5%, а рівень глюкози – 3,9 ммоль/л. При проведенні УЗД органів ший в лівій долі ЩЗ було виявлено один вузол розміром 8×4 мм, класифікований як TIRADS3 за ACR TIRADS. У пацієнтки було виявлено два утворення в ділянці ПЩЗ розмірами 12×23 мм і 21×25 мм, локалізцію яких підтвердили за допомогою МРТ без контрастування. Відомо, що в нормі ПЩЗ можуть не візуалізуватися при ультразвуковому обстеженні, враховуючи невеликі розміри та специфічне положення залоз. Результати денситометрії вказували на зниження мінеральної щільності кісток та розвиток остеопорозу (T-score нижче -2,5). Лабораторні показники функції печінки і нирок не відхилялися від нормальних значень. Загальний аналіз крові та сечі також був у межах норми, за винятком виявлення уратів у сечі. Визначення рівня вітаміну D(25ОН) - 9 нмоль/л, що класифікується як важкий дефіцит вітаміну D. Рівень ПТГ був 139 пг/мл, що значно перевищував референси (18,5-88). Підвищений рівень загального кальцію (3,9 ммоль/л при нормальних показниках (2,18-2,6 ммоль/л) та знижений рівень фосфору (0,5 ммоль/л при референсах 0,78-1,65 ммоль/л) в крові у поєднанні з підвищеним ПТГ, а також наявність

новоутворення ПЩЗ вказували на наявність ПГПТ. Отриманий рівень ЛФ був підвищений (115,1 Од/л при нормальних значеннях 35-104 Од/л), оскільки ЛФ є маркером активності остеобластів, який підвищується у відповідь на активне ремоделювання кісток під впливом гіперпаратиреозу.

Початкова рекомендована терапія включала призначення вітаміну D у дозі 10 000 ОД на добу. Після двох місяців лікування рівень вітаміну D піднявся до 76 нмоль/л, однак ПТГ знизився лише незначно – до 130 пг/мл, що підтвердило первинний характер захворювання. Пацієнтка направлена на планову операцію для видалення аденоми ПЩЗ. Моніторинг та заходи з профілактики післяопераційних ускладнень триватимуть.

Огляд і обговорення

ПГПТ класично супроводжується гіперкальціємією, підвищенням рівнем ПТГ та зниженням рівнем фосфору [4]. Однак у пацієнтів із важким дефіцитом вітаміну D клінічна картина може бути атиповою, що ускладнює діагностику:

- дефіцит вітаміну D сам по собі викликає підвищення ПТГ, що є основним механізмом вторинного гіперпаратиреозу. Це може призводити до маскування ПГПТ, оскільки підвищений ПТГ зазвичай асоціюється саме з вторинним гіперпаратиреозом, а не з аденомою ПЩЗ;
- рівень кальцію при важкому дефіциті вітаміну D може залишатися нормальним або лише помірно підвищеним, що ускладнює виявлення класичної гіперкальціємії, типової для ПГПТ. Це створює "діагностичну пастку" – у пацієнта можуть бути всі ознаки вторинного гіперпаратиреозу, але насправді йдеться про первинний процес, спровокований аденомою ПЩЗ;
- "порочне коло" між вітаміном D, кальцієм та ПТГ: дефіцит вітаміну D → недостатнє всмоктування кальцію в кишечнику → стимуляція секреції ПТГ → кісткова резорбція кальцію → прогресування остеопорозу [5].

У представленому випадку діагностичний пошук був ускладнений саме через первин-

ний гіперпаратиреоз, замаскований вторинною гіперпродукцією ПТГ внаслідок D-дефіциту.

Важливим наслідком як ПГПТ, так і дефіциту вітаміну D, є прогресуюче ураження кісткової тканини. При ПГПТ кістки уражуються через надмірний вплив ПТГ, який стимулює резорбцію кісткової тканини шляхом активації RANKL (Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B Ligand) на остеобластах, що, у свою чергу, стимулює остеокласти до руйнування кісткової матриці [6]. Другим механізмом розвитку остеопорозу є остеомалія через D-дефіцит, при чому знижується мінералізація кісткової тканини, що призводить до її розм'якшення та підвищеного ризику патологічних переломів. У пацієнтки денситометрія показала T-score нижче -2,5, що свідчило про остеопороз. Така ситуація значно підвищує ризик переломів, зокрема шийки стегнової кістки та хребців.

Хронічна гіперкальціємія, спричинена аденомою ПЩЗ, може мати системний вплив та призводити порушення різних органів:

- нефролітіаз та нефрокальциноз: надлишок кальцію призводить до утворення каменів у нирках, що може викликати хронічну ниркову недостатність.
- кардіоваскулярні ускладнення: кальцифікація судин, артеріальна гіпертензія та підвищений ризик аритмій.
- неврологічні прояви: підвищений рівень кальцію може викликати когнітивні порушення, депресію та загальну слабкість [7, 8].

У цьому клінічному випадку пацієнтка мала загальну слабкість, сонливість та виражену сухість шкіри, що можна пояснити впливом гіперкальціємії на нервову систему та зниженням еластичності шкіри через дегідратацію.

Корекція дефіциту вітаміну D при супутньому ПГПТ може бути небезпечним через різке підвищення кальцію. Початок терапії вітаміном D може викликати гіперкальціємічний криз, якщо є аденома ПЩЗ. Синдром "голодної кістки" після операції: після видалення аденоми остеокласти тимчасово "замовкають", а кісткова тканина починає актив-

но поглинати кальцій, що може призвести до вираженої післяопераційної гіпокальціємії. Тому лікування має включати поступову корекцію вітаміну D та контроль рівня кальцію, а при хірургічному втручанні – профілактику гіпокальціємії [9].

Даний клінічний випадок демонструє необхідність комплексної діагностики при підозрі на гіперпаратиреоз, особливо в умовах дефіциту вітаміну D. Підкреслюється важливість ендокринолога, хірурга та дієтолога у веденні пацієнтів із ПГПТ, що забезпечує оптимальний терапевтичний результат.

Основним методом лікування ПГПТ залишається хірургічне видалення аденоми парашитовидних залоз, яке дозволяє нормалізувати рівні кальцію та ПТГ. Відкладення операції може призвести до прогресування патологічних змін у кістковій тканині.

Висновки

ПГПТ може проявлятися ізольованими неспецифічними симптомами, такими як дерматологічні скарги або загальна слабкість, що значно ускладнює діагностику. Мультидис-

циплінарний підхід є ключовим для своєчасного виявлення цього стану та попередження його ускладнень. Хірургічне лікування є найбільш ефективним методом для стабілізації клінічного стану та збереження кісткової маси пацієнтів.

Фінансування

Це дослідження не отримало фінансування.

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Згода на публікацію

Згода була отримана від пацієнта, включеного у дослідження.

ORCID ID і внески автора

[0009-0008-2240-6577](https://orcid.org/0009-0008-2240-6577) (A,B,C,D) Nazrin Tahiiieva

[0000-0002-9800-9796](https://orcid.org/0000-0002-9800-9796) (A,C,E,F) Viktoriia Yerokhovych

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.

ЛІТЕРАТУРА

1. Galani A, Morandi R, Dimko M, Molfino S at al. Atypical parathyroid adenoma: clinical and anatomical pathologic features. *World J Surg Oncol*. 2021 Jan 20;19(1):19. doi: 10.1186/s12957-021-02123-7. PMID: 33472651; PMCID: PMC7818751.
2. Palermo A, Tabacco G, Makras P, Zavatta G at al. Primary hyperparathyroidism: from guidelines to outpatient clinic. *Rev Endocr Metab Disord*. 2024 Oct;25(5):875-896. doi: 10.1007/s11154-024-09899-5. Epub 2024 Aug 20. PMID: 39162944.
3. Azar FM. Surgical Considerations for Osteoporosis, Osteopenia, and Vitamin D Deficiency. *Orthop Clin North Am*. 2024 Jul;55(3):xiii-xiv. doi: 10.1016/j.ocl.2024.02.004. Epub 2024 Mar 8. PMID: 38782512.
4. Turner, H. E., Wass, J. A. H., & Stewart, P. M. (Eds.). (2022). *Oxford Textbook of Endocrinology and Diabetes* (3rd ed.). Oxford University Press.
5. Bilezikian JP, et al. Primary Hyperparathyroidism: New Concepts in Clinical, Pathophysiological, and Therapeutic Aspects. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2021.
6. Bandeira F, de Moura Nóbrega J, de Oliveira LB, Bilezikian J. Medical management of primary hyperparathyroidism. *Arch Endocrinol Metab*. 2022 Nov 11;66(5):689-693. doi: 10.20945/2359-3997000000558. PMID: 36382758; PMCID: PMC10118813.
7. El-Hajj Fuleihan G, Chakhtoura M, Cipriani C, Eastell R at al. Classical and Nonclassical Manifestations of Primary Hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res*. 2022 Nov;37(11):2330-2350. doi: 10.1002/jbmr.4679. Epub 2022 Oct 17. PMID: 36245249.
8. Kochman M. Primary hyperparathyroidism: clinical manifestations, diagnosis and evaluation according to the Fifth International Workshop guidelines. *Reumatologia*. 2023;61(4):256-263. doi: 10.5114/reum/170705. Epub 2023 Aug 31. PMID: 37745146; PMCID: PMC10515122.
9. Bilezikian JP, Khan AA, Silverberg SJ, Fuleihan GE at al. International Workshop on Primary Hyperparathyroidism. Evaluation and Management of Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement and Guidelines from the Fifth International Workshop. *J Bone Miner Res*. 2022 Nov;37(11):2293-2314. doi: 10.1002/jbmr.4677. Epub 2022 Oct 17. PMID: 36245251.

Primary hyperparathyroidism due to vitamin D deficiency

Viktoriia Yerokhovych, Nazrin Tahieva, Iuliia Komisarenko

Department of Endocrinology of Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Corresponding Author:

Nazrin Tahieva

nazrintahieva@gmail.com

Abstract. Primary hyperparathyroidism is a disease that is often accompanied by hypercalcemia and can have a wide range of clinical manifestations, including atypical symptoms. One of the causes of primary hyperparathyroidism is parathyroid adenoma, the diagnosis of which is complicated by concomitant vitamin D deficiency. The aim was to analyze the diagnostic process in a patient with primary hyperparathyroidism and vitamin D deficiency, and to emphasize the importance of a multidisciplinary approach in the management of such patients. The study included a clinical case analysis of a 49-year-old patient who presented with isolated dermatological complaints. A comprehensive laboratory and instrumental examination was performed (biochemical blood test, hormonal studies, ultrasound, MRI, densitometry). Significant vitamin D deficiency (9 nmol/L), elevated parathyroid hormone (139 pg/mL), hypercalcemia (3.9 mmol/L), and decreased phosphorus were detected. A parathyroid adenoma was visualized. Initial treatment with vitamin D had little effect, confirming the primary nature of the hyperparathyroidism. The patient was referred for surgical removal of the adenoma. Therefore, primary hyperparathyroidism can mask secondary hyperparathyroidism in patients with vitamin D deficiency, which complicates diagnosis. This case highlights the importance of a comprehensive approach, including the role of an endocrinologist, surgeon, and dietitian, for timely detection and effective treatment of the disease. Surgery remains the mainstay of treatment to prevent complications, including osteoporosis and cardiovascular disorders.

Keywords: [Primary Hyperparathyroidism](#); [Parathyroid Adenoma](#); [Parathyroid Hormone](#); [Hypercalcemia](#); [Vitamin D](#).



Copyright: © 2025 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: 618.16-002.1-002.44-07-053.6
[https://doi.org/10.32345/USMYJ.2\(154\).2025.108-114](https://doi.org/10.32345/USMYJ.2(154).2025.108-114)

Received: April 15, 2025
Accepted: June 09, 2025

Проблематика діагностики гострої генітальної виразки Ліпшютца. Опис клінічного випадку та огляд літератури

Софія Брюхань¹, Валентина Курочка²

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

² Кафедра Акушерства і гінекології №3, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна

Corresponding Author:

Sofia Briukhan

sofia332003@gmail.com

Анотація: гостра генітальна виразка Ліпшютца (ГГВЛ) – це рідкісне захворювання, яке зазвичай виникає у дівчат, що не живуть статевим життям. У дітей вона часто виникає, як екстрена ситуація і залишається діагностичною проблемою для педіатрів, гінекологів і дерматологів. Також надзвичайно важливо диференціювати ГГВЛ від виразок, що передаються статевим шляхом, таких як сифіліс та генітальний герпес. Етіологія ГГВЛ невідома, але останні дослідження показали, що вона може бути спровокована різними інфекційними агентами. Наша мета полягає в тому, щоб поповнити літературу та підвищити обізнаність щодо цього незвичайного захворювання, а також розглянути швидкий діагностичний алгоритм для своєчасного виявлення та лікування. Ми провели аналіз вітчизняних та зарубіжних літературних джерел, що описують появу уражень слизової оболонки статевих органів, якій передують грипоподібна симптоматика. Також ми представляємо клінічний випадок 11-річної дівчини із діагнозом ГГВЛ, що ґрунтується на конкретних критеріях, які включають гострий початок, виключення специфічних інфекційних та неінфекційних причин, відсутність попереднього статевого контакту та особливості виразки. Лікування в основному є підтримуючим із полегшенням болю, але при множинних, великих або глибоких некротичних виразках можна розглянути місцеві або короткий курс системних кортикостероїдів.

Ключові слова: гостра генітальна виразка, виразка Ліпшютца, афтоз вульви, що не передається статевим шляхом.

Вступ

Гостра генітальна виразка Ліпшютца (ГГВЛ) характеризується швидкою появою хворобливих, некротичних виразок вульви або нижньої частини піхви (Sidbury, 2024).

Точна частота гострих генітальних виразок невідома. ГГВЛ – рідкісна патологія вульви з низькою поширеністю. Незважаючи

на характерні клінічні ознаки, ГГВЛ залишається маловідомим захворюванням та недостатньо діагностованим. Виникає переважно у підлітків і молодих дівчат. У систематичному огляді Vismara et al. (2020) проаналізував 158 звітів про випадки ГГВЛ, опублікованих в період з 1965 року по 2019 рік, та майже 90 відсотків з пацієнток були молодшими

20-ти років. Проте є повідомлення про гострі генітальні виразки у дорослих жінок і дуже маленьких дітей (Burguete Archel et al. 2013; Sindhuja et al. 2022; Vieira-Baptista et al. 2016).

Етіологія та патогенез ГТВЛ залишаються невизначеними та потребують подальшого вивчення, проте деякі випадки вказують на зв'язок із вірусними або бактеріальними інфекціями (Vismara et al. 2020). Найпоширенішою інфекційною причиною виразок є Вірус Епштейн-Барр (EBV) (Farhi et al. 2009; Govindan, 2016; Halvorsen et al. 2006; Sárdy et al. 2011; Vismara et al. 2020), потім *Mycoplasma Pneumoniae* (Horie et al. 2015; Meyer Sauteur et al. 2020; Vieira-Baptista et al. 2013), цитомегаловірус (CMV) (Barnwal et al. 2024; Martín et al. 2008), *Toxoplasma gondii*, вірус грипу А (Wetter et al. 2008) та В (Haidari et al. 2015), вірус епідемічного паротиту (Chanal et al. 2010), сальмонела (Pelletier et al. 2003) або парвовірус (PVB19). Крім того, з появою пандемії SARS-CoV-2 було зареєстровано кілька випадків розвитку виразки Ліпшютца у зв'язку з інфекцією SARS-CoV-2 або вакцинацією (Brambilla et al. 2024; Merlino et al. 2023; Pokora et al. 2024; Sartor et al. 2023; Vismara et al. 2023).

Мета

Провести огляд та аналіз літературних джерел щодо гострої генітальної виразки Ліпшютца (ГТВЛ) та представити клінічний випадок пацієнтки з ГТВЛ; надати алгоритм дій, що допоможе гінекологам і дерматологам у діагностиці цього рідкісного захворювання.

Використовуючи ключові терміни «*ulcus vulvae acutum*», «*Lipschütz ulcer*» і «*acute genital ulcer*» було знайдено та проаналізовано 72 статті, опубліковані на PubMed в період з липня 1947 року по червень 2024 року.

Опис клінічного випадку

Ми описуємо випадок 11-річної пацієнтки, яка звернулася на консультацію гінеколога в супроводі своєї матері зі скаргами на локалізований біль та наявність підозрілих уражень в ділянці вульви, які виникли протягом останніх 3 днів. Появі цих уражень передували продромальні грипоподібні симптоми (лихоманка, втома, нездужання, диспепсія), що спостерігалися протягом останніх 48 го-

дин. У пацієнтки не виявлено інших ушкоджень шкіри, виразок ротової порожнини, болю в суглобах та збільшених лімфатичних вузлів на момент огляду. Заперечує застосування місцевих подразників, вживання ліків або фізичної травми до появи скарг. В даному випадках було виключено статеві контакти, сексуальне насильство, а також специфічні інфекційні та аутоімунні захворювання.

Ретельне вульвоскопічне обстеження виявило три болючі виразкові та некротичні ураження (мал. 1) на медіальній поверхні лівої великої статевої губи, в присінку піхви та на каптурі клітора, найбільше – 15 мм у діаметрі, з правильними чітко обмеженими краями, наявний поверхневий сірий ексудат, оточений пурпуровим ореолом.

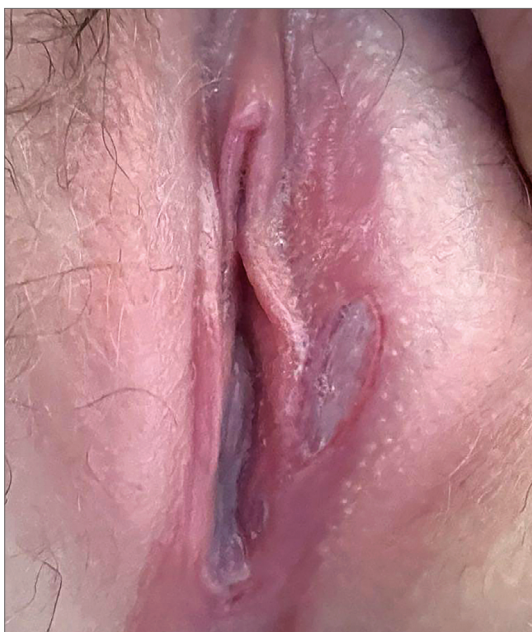


Мал. 1. Виразкові та некротичні ураження вульви до початку місцевого лікування.

Лабораторно (загальні аналізи крові та сечі) не виявили патологічних змін та зафіксовані негативні маркери запалення (С-реактивний білок і прокальцитонін). Аналіз виділень із сечостатевих органів показав поліморфно-паличкову мікрофлору, в значній кількості. Посів вагінальних мазків не виявив ріст дріжджеподібних грибів роду *Candida*. Скринінг інфекцій, що передаються статевим шляхом (*Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Ureaplasma parvum*),

методом полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР) показав негативний результат. ПЛР дослідження на вірус Herpes simplex 1 та 2 типи, вірус Human herpesvirus 6 та 7 типи, Treponema pallidum негативні. Проте ПЛР на вірус Епштейна-Барр (EBV) і цитомегаловірус (CMV) не проводилася.

Пацієнтку обговорила міждисциплінарна команда гінекологів, педіатрів та дерматологів. Виключивши специфічні інфекційні та інші неінфекційні причини, було встановлено діагноз гострої генітальної виразки Ліпшютца після перенесення інфекційного захворювання. Рекомендовано спостереження дерматовенеролога, місцева гігієнічна обробка ділянок ураження, медичне лікування місцевими кортикостероїдами (мал. 2). Протягом місяця виразки повністю загоїлися.



Мал. 2. Стан на тлі лікування.

Огляд і обговорення

Виразка Ліпшютца, також звана «*ulcus vulvae acutum*» або «гостра генітальна виразка», була вперше описана в 1913 році Бенджаміном Ліпшютцем (Lipschütz, 1912), австрійським дерматологом і мікробіологом. Ліпшютц описав цей стан на початку 20-го століття, маючи на увазі генітальні виразки, які раптово з'являються у дівчаток і підлітків, що проявляються на тлі гіпертермії і зазвичай супроводжуються одиофагією, астеноїєю, мі-

алгією, лімфаденопатією та головним болем. Ураження статевих органів характеризуються глибокими некротичними змінами та вираженим больовим синдромом, можуть супроводжуватися інтенсивним набряком губ та паховою лімфаденопатією (Krapf et al. 2021). Виразки Ліпшютца загоюються спонтанно в середньому через 2 тижні (до 4 тижнів) (Vismara et al. 2020), зазвичай без наслідків та рецидивів.

Діагноз виразки Ліпшютца в основному клінічний і встановлюється шляхом виключення інших причин гострих виразок. У дослідженні Sadoghi et al (2020) виділено діагностичний алгоритм, згідно якого якщо обидва основні критерії та принаймні два з другорядних критеріїв стосуються випадку, тоді діагноз ГГВЛ є виправданим. Діагностичні критерії виразки Ліпшютца (Sadoghi et al. 2020):

1.1. Основні критерії

1. Гострий початок принаймні однієї болючої виразки вульви.
2. Необхідно виключити інфекційні та неінфекційні причини.

Диференційна діагностика виразок вульви у підлітків включає інфекційні (сифіліс, вірус Herpes simplex 1 та 2 типи, вірус Human herpesvirus 6 та 7 типи, венерична лімфогранульома, шанкроїд, інші бактеріальні та грибкові збудники), а також аутоімунні та хронічні запальні причини генітальних або орально-генітальних виразок.

Серед генітальних виразок неінфекційного походження слід виключити хворобу Крона, хворобу Бехчета, бульозні захворювання, побічні ефекти ліків, травматичні ушкодження. При хворобі Крона виразки зазвичай рецидивують і розташовуються в періанальній області, а також у пацієнта є гастроентерологічні ознаки. При хворобі Бехчета – позитивний анамнез щодо оральних афт, а також щодо увеїту та васкуліту сітківки. Бажано попросити цю інформацію та, у підозрілих випадках (наявність виразок вульви як першого прояву), вимагати ревматологічної консультації для поглиблення клінічної картини (Sadoghi et al. 2020).

Однак більшість афт вульви є ідіопатичними, з негативним інфекційним досліджен-

ням і, швидше за все, є вторинними внаслідок імунологічної відповіді на інфекційний тригер (EBV, *Mycoplasma pneumoniae* та згадані вище) або інше джерело запалення, якому зазвичай передують продромальні симптоми, включаючи лихоманку, озноб, втому та нездужання (Merlino et al. 2023; Rosman et al. 2012; Vieira-Baptista et al. 2016). Усі ці фактори необхідно виключити за допомогою серологічних та культуральних тестів.

1.2. Другорядні критерії (Sadoghi et al. 2020).

1. Локалізована виразка на рівні присінка або малих статевих губ.
2. Утримання від статевих стосунків протягом останніх 3 місяців або пацієнт, який ніколи не мав статевих стосунків.
3. Грипоподібні симптоми.
4. Розвиток системної інфекції щонайменше за 2–4 тижні до розвитку виразки.

Біопсія шкіри не рекомендована, як дослідження першої лінії, оскільки у більшості пацієнтів вона виявила неспецифічний змішаний запальний інфільтрат у дермі (Barnwal et al. 2024; Fernandes et al. 2023; Govindan, 2016).

Після діагностики ГТВЛ рекомендується симптоматичне лікування для полегшення загоєння (Sidbury, 2024). Необхідно відмітити, що загоєння може відбутися спонтанно протягом 2 тижнів (Sadoghi et al. 2020; Schafer et al. 2022; Vieira-Baptista et al. 2016). Правильна гігієнічна обробка статевих органів повинна бути пояснена медичним працівником. Місцеві дезінфікуючі засоби або анестезуючі гелі рекомендуються для пацієнтів, які страждають від хворобливих уражень (Huppert, 2010; Sidbury, 2024). У важких випадках нестероїдні протизапальні препарати, високоефективні місцеві кортикостероїди корисні для полегшення болю та протизапального ефекту (Brinca et al. 2012; Sidbury, 2024). Короткий курс системних кортикостероїдів

не рекомендований у широкому використанні, а лише пацієнтам із високою потребою (Vieira-Baptista et al. 2016). Рекомендується щотижневе спостереження, доки симптоми не покращаться.

Висновки

Виразка Ліпшютца – це рідкісне захворювання, яке зазвичай виникає у дівчат, що не живуть статевим життям та викликає значний дискомфорт і занепокоєння.

Диференційна діагностика та обстеження генітальних виразок можуть бути численними, але використовуючи чіткий діагностичний алгоритм, можна зробити цей процес простішим та швидшим. Діагноз виразки Ліпшютца у представленому клінічному випадку був поставлений на основі двох основних та трьох додаткових критеріїв запропонованих Sadoghi et al (2020).

Дуже важливо заспокоїти пацієнта, пояснивши, що виразки самообмежуються та розсмоктуються спонтанно протягом 2–4 тижнів, зазвичай вони не пов'язані із захворюваннями, що передаються статевим шляхом, і ми можемо забезпечити ефективну підтримуючу терапію.

Фінансування

Дане дослідження не отримало зовнішнього фінансування.

Конфлікт інтересів

Відсутній.

Згода пацієнта

Від пацієнтки було отримано письмову інформовану згоду на публікацію цього звіту про випадок і супровідних зображень.

ORCID ID та внески авторів

[0000-0001-6800-310X](https://orcid.org/0000-0001-6800-310X) (B, E, F) Valentyna Kurochka

[0009-0005-8279-7731](https://orcid.org/0009-0005-8279-7731) (A, B, C, D, E) Sofia Briukhan

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.

ЛІТЕРАТУРА

1. Barnwal, S., Priya, D., Kala, P. S., Sangal, B., & Pant, A. (2024). Dysplastic changes secondary to cytomegalovirus-induced Lipschutz ulcer: Unraveling complexity. *Indian journal of sexually transmitted diseases and AIDS*, 45(1), 69–71. https://doi.org/10.4103/ijstd.ijstd_6_24
2. Brambilla, I., Bolcato, V., Volonté, M., Querzani, A., Guarracino, C., Tondina, E., Marseglia, G. L., & Brazzelli, V. (2024). Lipschütz ulcers due to SARS-CoV-2 infection: a neglected diagnosis in emergency room. *International journal of women's dermatology*, 10(1), e122. <https://doi.org/10.1097/JW9.0000000000000122>
3. Brinca, A., Canelas, M. M., Carvalho, M. J., Vieira, R., & Figueiredo, A. (2012). Lipschütz ulcer (ulcus vulvae acutum): a rare cause of genital lesion. *Anais brasileiros de dermatologia*, 87(4), 622–624. <https://doi.org/10.1590/s0365-05962012000400018>
4. Burguete Archel, E., Ruiz Goikoetxea, M., Recari Elizalde, E., Beristain Rementería, X., Gómez Gómez, L., & Iceta Lizarraga, A. (2013). Lipschütz ulcer in a 17-month-old girl: a rare manifestation of Epstein-Barr primoinfection. *European journal of pediatrics*, 172(8), 1121–1123. <https://doi.org/10.1007/s00431-013-2013-8>
5. Chanal, J., Carloti, A., Laude, H., Wallet-Faber, N., Avril, M. F., & Dupin, N. (2010). Lipschütz genital ulceration associated with mumps. *Dermatology (Basel, Switzerland)*, 221(4), 292–295. <https://doi.org/10.1159/000319857>
6. Farhi, D., Wendling, J., Molinari, E., Raynal, J., Carcelain, G., Morand, P., Avril, M. F., Francès, C., Rozenberg, F., Pelisse, M., & Dupin, N. (2009). Non-sexually related acute genital ulcers in 13 pubertal girls: a clinical and microbiological study. *Archives of dermatology*, 145(1), 38–45. <https://doi.org/10.1001/archdermatol.2008.519>
7. Fernandes, S., Martis, J., Monteiro, R. C., & Almeida, J. D. (2023). Genital Ulcer: A Diagnostic Challenge. *Indian dermatology online journal*, 14(4), 554–555. https://doi.org/10.4103/idoj.idoj_432_22
8. Govindan, B. (2016). Lipschütz ulcers: a literature review based on 79 cases. *Eur Med J Reprod Health*, 2(01), 73–78. [Google Scholar]
9. Haidari, G., MacMahon, E., Tong, C. Y., & White, J. A. (2015). Genital ulcers: it is not always simplex *International journal of STD & AIDS*, 26(1), 72–73. <https://doi.org/10.1177/0956462414541241>
10. Halvorsen, J. A., Brevig, T., Aas, T., Skar, A. G., Slevolden, E. M., & Moi, H. (2006). Genital ulcers as initial manifestation of Epstein-Barr virus infection: two new cases and a review of the literature. *Acta dermato-venereologica*, 86(5), 439–442. <https://doi.org/10.2340/00015555-0140>
11. Horie, C., Kano, Y., Mitomo, T., & Shiohara, T. (2015). Possible Involvement of Mycoplasma fermentans in the Development of Nonsexually Acquired Genital Ulceration (Lipschütz Ulcers) in 3 Young Female Patients. *JAMA dermatology*, 151(12), 1388–1389. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2015.2061>
12. Huppert J. S. (2010). Lipschutz ulcers: evaluation and management of acute genital ulcers in women. *Dermatologic therapy*, 23(5), 533–540. <https://doi.org/10.1111/j.1529-8019.2010.01356.x>
13. Huppert, J. S., Gerber, M. A., Deitch, H. R., Mortensen, J. E., Staat, M. A., & Adams Hillard, P. J. (2006). Vulvar ulcers in young females: a manifestation of aphthosis. *Journal of pediatric and adolescent gynecology*, 19(3), 195–204. <https://doi.org/10.1016/j.jpap.2006.02.006>
14. Krapf, J. M., Casey, R. K., & Goldstein, A. T. (2021). Reactive non-sexually related acute genital ulcers associated with COVID-19. *BMJ case reports*, 14(5), e242653. <https://doi.org/10.1136/bcr-2021-242653>
15. Lipschütz, B. (1912). Über eine eigenartige Geschwürsform des weiblichen Genitales (Ulcus vulvae acutum). *Archiv für Dermatologie und Syphilis*, 114(1), 363–396. <https://doi.org/10.1007/BF01973166>
16. Martín, J. M., Godoy, R., Calduch, L., Villalon, G., & Jordá, E. (2008). Lipschütz acute vulval ulcers associated with primary cytomegalovirus infection. *Pediatric dermatology*, 25(1), 113–115. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1470.2007.00597.x>
17. Merlino, L., Volpicelli, A. I., Dominoni, M., Pasquali, M. F., D'Ovidio, G., Gardella, B., & Senatori, R. (2023). Lipschütz Ulcer and SARS-CoV-2: What We Currently Know?. *Diseases (Basel, Switzerland)*, 11(3), 121. <https://doi.org/10.3390/diseases11030121>
18. Meyer Sauter, P. M., Stähli, N., Theiler, M., Hürlimann, R., & Berger, C. (2020). Mycoplasma pneumoniae-induced non-sexually acquired genital ulceration (Lipschütz ulcers). *Archives of disease in childhood*, 105(5), 517–518. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2019-317676>
19. Pelletier, F., Aubin, F., Puzenat, E., Deprez, P., Blanc, D., Estavoyer, J. M., & Humbert, P. (2003). Lipschütz genital ulceration: a rare manifestation of paratyphoid fever. *European journal of dermatology : EJD*, 13(3), 297–298.
20. Pokora, K., Kowalczyk, K., Peterek, R., Cwynar, M., Stojko, R., Madej, P., & Drosdzol-Cop, A. (2024). COVID 19 vaccination as a trigger of acute genital ulcers in an immunocompromised adolescent-case study and literature review. *BMC women's health*, 24(1), 156. <https://doi.org/10.1186/s12905-024-02930-6>
21. Rosman, I. S., Berk, D. R., Bayliss, S. J., White, A. J., & Merritt, D. F. (2012). Acute genital ulcers in nonsexually active young girls: case series, review of the literature, and evaluation and management recommendations. *Pediatric dermatology*, 29(2), 147–153. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1470.2011.01589.x>

22. Sadoghi, B., Stary, G., Wolf, P., & Komericki, P. (2020). Ulcus vulvae acutum Lipschütz: a systematic literature review and a diagnostic and therapeutic algorithm. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* : JEADV, 34(7), 1432–1439. <https://doi.org/10.1111/jdv.16161>
23. Sárdy, M., Wollenberg, A., Niedermeier, A., & Flaig, M. J. (2011). Genital ulcers associated with Epstein-Barr virus infection (ulcus vulvae acutum). *Acta dermato-venereologica*, 91(1), 55–59. <https://doi.org/10.2340/00015555-0979>
24. Sartor, R. A., Lawson, A., Moncada-Madrado, M., Altchek, C., Vash-Margita, A., & Cron, J. (2023). Vulvar Aphthous Ulcers in Perimenarchal Adolescents after COVID-19 Vaccination: A Multicenter Case Series. *Journal of pediatric and adolescent gynecology*, 36(3), 268–272. <https://doi.org/10.1016/j.jpog.2023.01.003>
25. Schafer, F., & Miranda, R. (2022). Acute genital ulcers in a young girl: a clinical challenge: Lipschütz ulcer. *Anais brasileiros de dermatologia*, 97(5), 682–683. <https://doi.org/10.1016/j.abd.2020.12.018>
26. Sidbury R. (2024). Acute genital ulceration (Lipschütz ulcer) 22 May 2024. [https://www.uptodate.com/contents/acute-genital-ulceration-lipschutz-ulcer?search=1.%09Robert%20Sidbury,%20MD,%20MPH.%20Acute%20genital%20ulceration%20\(Lipschütz%20ulcer\).%20www.uptodate.com.%20Aug%202017.&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/acute-genital-ulceration-lipschutz-ulcer?search=1.%09Robert%20Sidbury,%20MD,%20MPH.%20Acute%20genital%20ulceration%20(Lipschütz%20ulcer).%20www.uptodate.com.%20Aug%202017.&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
27. Sindhuja, T., Khaitan, B. K., Agarwal, S., Agarwala, S., & Bhari, N. (2022). Lipschutz ulcers in a 4-month-old girl. *Pediatric dermatology*, 39(5), 827–829. <https://doi.org/10.1111/pde.15034>
28. Vieira-Baptista, P., Lima-Silva, J., Beires, J., & Martinez-de-Oliveira, J. (2016). Lipschütz ulcers: should we rethink this? An analysis of 33 cases. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*, 198, 149–152. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2015.07.016>
29. Vieira-Baptista, P., Machado, L., Costa, A. R., Beires, J., & Martinez-de-Oliveira, J. (2013). Mycoplasma pneumoniae: a rare cause of vulvar ulcers or an undiagnosed one?. *Journal of lower genital tract disease*, 17(3), 330–334. <https://doi.org/10.1097/LGT.0b013e3182710896>
30. Vismara, S. A., Lava, S. A. G., Kottanattu, L., Simonetti, G. D., Zraggen, L., Clericetti, C. M., Bianchetti, M. G., & Milani, G. P. (2020). Lipschütz's acute vulvar ulcer: a systematic review. *European journal of pediatrics*, 179(10), 1559–1567. <https://doi.org/10.1007/s00431-020-03647-y>
31. Vismara, S. A., Ridolfi, A., Faré, P. B., Bianchetti, M. G., Lava, S. A. G., Renzi, S., Piccoli, B. T. B., Milani, G. P., & Kottanattu, L. (2023). COVID-19, Coronavirus Vaccines, and Possible Association with Lipschütz Vulvar Ulcer: A Systematic Review. *Clinical reviews in allergy & immunology*, 65(2), 166–171. <https://doi.org/10.1007/s12016-023-08961-5>
32. Wetter, D. A., Bruce, A. J., MacLaughlin, K. L., & Rogers, R. S., 3rd (2008). Ulcus vulvae acutum in a 13-year-old girl after influenza A infection. *Skinmed*, 7(2), 95–98. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7125.2008.07273.x>

Problems of diagnosing acute genital Lipschutz ulcer.

Description of a clinical case and review of the literature

Sofia Briukhan¹, Valentina Kurochka²

¹ Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

² Department of Obstetrics and Gynecology No. 3, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Corresponding Author:

Sofia Briukhan

sofia332003@gmail.com

Abstract: *acute genital Lipschutz ulcer (AGLU) is a rare disease that usually occurs in girls who are not sexually active. In children, it often occurs as an emergency and remains a diagnostic problem for pediatricians, gynecologists and dermatologists. It is also extremely important to differentiate AGLU from sexually transmitted ulcers, such as syphilis and genital herpes. The etiology of GGVUL is unknown, but recent studies have shown that it can be provoked by various infectious agents. Our goal is to supplement the literature and increase awareness of this unusual disease, as well as to consider a*

rapid diagnostic algorithm for timely detection and treatment. We conducted an analysis of domestic and foreign literature sources describing the appearance of lesions of the genital mucosa, which is preceded by flu-like symptoms. We also present a clinical case of an 11-year-old girl with a diagnosis of GGVL based on specific criteria, which include acute onset, exclusion of specific infectious and non-infectious causes, lack of previous sexual contact, and features of the ulcer. Treatment is mainly supportive with pain relief, but in case of multiple, large, or deep necrotic ulcers, local or short courses of systemic corticosteroids can be considered.

Keywords: [Sexually Transmitted Diseases](#); [Genital Diseases](#); [Infectious Diseases](#); [Ulcer](#); [Awareness](#); acute genital ulcer, Lipschutz ulcer, non-sexually transmitted vulvar aphthous ulcer.



Copyright: © 2025 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: 618.19-006-085.849-06:616-092.19-004]-074-08

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.2\(154\).2025.115-121](https://doi.org/10.32345/USMYJ.2(154).2025.115-121)

Received: April 15, 2025

Accepted: June 11, 2025

Radiation-induced systemic sclerosis in a breast cancer patient: a case report

Repale Anushka Nitin, Karasevska Tetiana

Department of internal medicine №2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Corresponding Author:

Repale Anushka Nitin,

Chokolivs'kyi blvd. 39, Kyiv, Ukraine; +919561121611,+380951391623;

anushkarepale@gmail.com

Abstract: Systemic sclerosis is a rare chronic autoimmune disease characterized by progressive fibrosis, vascular dysfunction, and immune system activation, leading to significant morbidity. While localized skin fibrosis, known as morphea, is a recognized complication of radiation therapy, the development of systemic sclerosis following radiation exposure remains extremely rare. A consistent finding across all reported cases is the anatomical site of the malignancy -the breast- suggesting a unique vulnerability of this tissue and a potential site-specific predisposition to post-radiotherapy sclerotic changes. This case highlights the onset of systemic sclerosis in a breast cancer survivor after receiving adjuvant radiotherapy, emphasizing the complexities of early recognition and management. A fifty-year-old female with no prior history of autoimmune disease presented with progressive skin tightening, Raynaud's phenomenon, joint stiffness, and difficulty swallowing several months after completing radiation therapy for breast cancer. Diagnostic workup revealed positive anticentromere B antibodies, soft tissue calcinosis, and esophageal dysmotility, confirming the diagnosis of limited systemic sclerosis according to ACR/EULAR, 2013 criteria. The patient was initiated on immunosuppressive therapy, vasodilators, and supportive care for gastrointestinal dysfunction, leading to partial symptomatic improvement. The pathophysiology of radiation-induced systemic sclerosis is not yet fully understood, but it is believed to involve microvascular endothelial damage, immune dysregulation, and fibroblast activation. Existing evidence suggests that radiation therapy may act as a triggering factor in genetically predisposed individuals, leading to the unmasking of latent autoimmune processes. Delayed diagnosis can result in irreversible fibrosis, multi-organ involvement, and significant functional impairment, underscoring the importance of vigilance in high-risk patients. A multidisciplinary approach involving rheumatologists, oncologists, and supportive care personnel is essential to optimize outcomes. Early intervention with immunomodulatory therapies and targeted symptom management can help mitigate disease progression and improve quality of life. Further research is needed to clarify the mechanisms underlying radiation-induced systemic sclerosis, assess potential risk factors, and develop preventive strategies. Identifying immune alterations associated with post-radiation fibrosis may facilitate personalized approaches to screening and early intervention in individuals undergoing radiation therapy. Increasing awareness of this rare but serious complication can lead to earlier diagnosis, timely treatment, and improved prognosis in affected patients.

Keywords: [Breast cancer](#), [Radiotherapy](#), [Systemic sclerosis](#).

Introduction

Systemic sclerosis (SSc) is a complex autoimmune disorder characterized by immune activation, vasculopathy, and excessive collagen deposition, resulting in multi-organ fibrosis. The pathogenesis of SSc remains elusive but is thought to involve genetic susceptibility, environmental triggers, and aberrant immune responses [1, 2]. Radiation therapy (RT) is a cornerstone treatment for breast cancer, yet it carries potential long-term complications, including fibrosis and radiation-induced secondary malignancies [3]. While localized SSc following RT is well documented, cases of diffuse SSc post-radiation are exceedingly rare and are reported only in some isolated case reports [4, 5, 6]. Given the increasing survivorship of breast cancer patients, recognizing rare autoimmune complications like radiation-induced SSc is imperative for early intervention and improved prognostic outcomes [4].

Recent literature has suggested that radiation may trigger autoimmune responses, potentially through mechanisms such as endothelial damage and immune dysregulation. A recent case study reported by Nimbark D. et al. [5] described a similar case of radiation-induced SSc, highlighting the diagnostic challenges and potential therapeutic interventions. Additionally, emerging evidence from Du A.X. et al. [4] discusses the role of radiation in immune-mediated connective tissue disorders, reinforcing the need for further research on this association.

Case Report

The patient is a 50-year-old female who was diagnosed with left-sided non-metastatic breast cancer (T2N0M0) in 2022. She underwent a mastectomy in July of 2022, and it was followed by adjuvant radiotherapy. By September 2022, RT was complete and she had received a total dose of 40 Gy. The patient had no previous autoimmune disorders or connective tissue diseases and did not take any chemotherapeutic treatment for her cancer.

In May 2023, the patient visited the hospital with complaints of swallowing difficulties, heartburn and mild joint pain. Over the course of a few months her symptoms worsened, and there was marked hyperpigmentation over the area of

her chest where RT was received. She had general weakness, headache, and complained of shortness of breath when climbing to the 3rd floor. The patient had a dry cough with mucous membrane discharges. Further, by the next year, compaction of the skin of the hands was noticed and the patient expressed a concern of episodic whitening and blueness of fingers and toes in response to cold.

The patient's general condition was satisfactory, and normosthenic. The respiratory exam was normal showed vesicular sounds, no wheezing, and the chest CT scan showed no evidence of interstitial lung disease. Cardiac condition was good too with slightly muted tones but no border shifts or any other deviations from the norm.

On clinical examination, her skin showed induration. The modified Rodnan Skin Score (mRSS) was 12. There was hyperpigmentation, the patient had a shiny mask-like face with a purse-string mouth (Fig. 1). She had a pitting scar after ulceration of the 3rd finger of the right hand and cutaneous calcinosis was seen on the ulnar part of the left forearm and her right buttock (Fig. 2 and 3 respectively).

Musculoskeletal system examination revealed sclerodactyly (Fig. 4), joint stiffness, tendon friction rubs, and knee joint crepitation.

The patient expressed Raynaud's phenomenon: severe pallor and cyanosis of the fingers on minimal contact with cold (Fig. 5).

X-ray of the hands (Fig. 6), showed evidence of calcinosis in soft tissues, osteolysis, and reduced joint spaces.

The patient's chief complaint remained swallowing difficulties and heartburn. On gastrointestinal (GI) exam, we saw sensitivity to palpation in the epigastric region, rumbling on palpation of the intestine. She had dysphagia and symptoms consistent with gastroesophageal reflux disease. The results of barium swallow esophagography (Fig. 7) showed that the GI motility was affected. The patient had achalasia cardia. She underwent fundoplication in November 2023 and subsequently also had 3 balloon dilations performed, which gave her temporary relief but each time, the symptoms would just keep recurring.

Laboratory tests revealed an ANA titer > 240 U/mL positive for centromere-B antibodies.



Figure 1. Hyperpigmentation, shiny mask-like face with purse-string mouth.



Figure 2. Cutaneous calcinosis on the middle ulnar part of the left forearm.



Figure 3. Cutaneous calcinosis on the right buttock.



Figure 4. Sclerodactyly, positive Prayer sign.



Figure 5. Raynaud's phenomenon- episodic whitening and blueness of fingers.



Figure 6. X-ray findings reduced joint spaces, distal osteolysis (#), and calcium phosphate deposition in soft tissue (*).

The tests for identifying other antibodies, like Scl-70 antibodies, RNA polymerase III antibodies, ANA-fibrillarin antibodies, and PM-Scl antibodies, were negative.

Nailfold capillaroscopy was performed, and it revealed a late scleroderma pattern, which is characterized by the presence of abnormal capillaries and a decrease in the density of capillaries.

According to the ACR/EULAR classification criteria, the patient had a score of 15, and thus the diagnosis was established in June 2024: *Systemic Sclerosis, limited form, 2nd stage, active phase with skin involvement (cutaneous induration, mRSS 12, calcinosis, pitting scar), peripheral vessels (Raynaud's phenomenon), gastrointestinal tract (achalasia cardia, reflux*

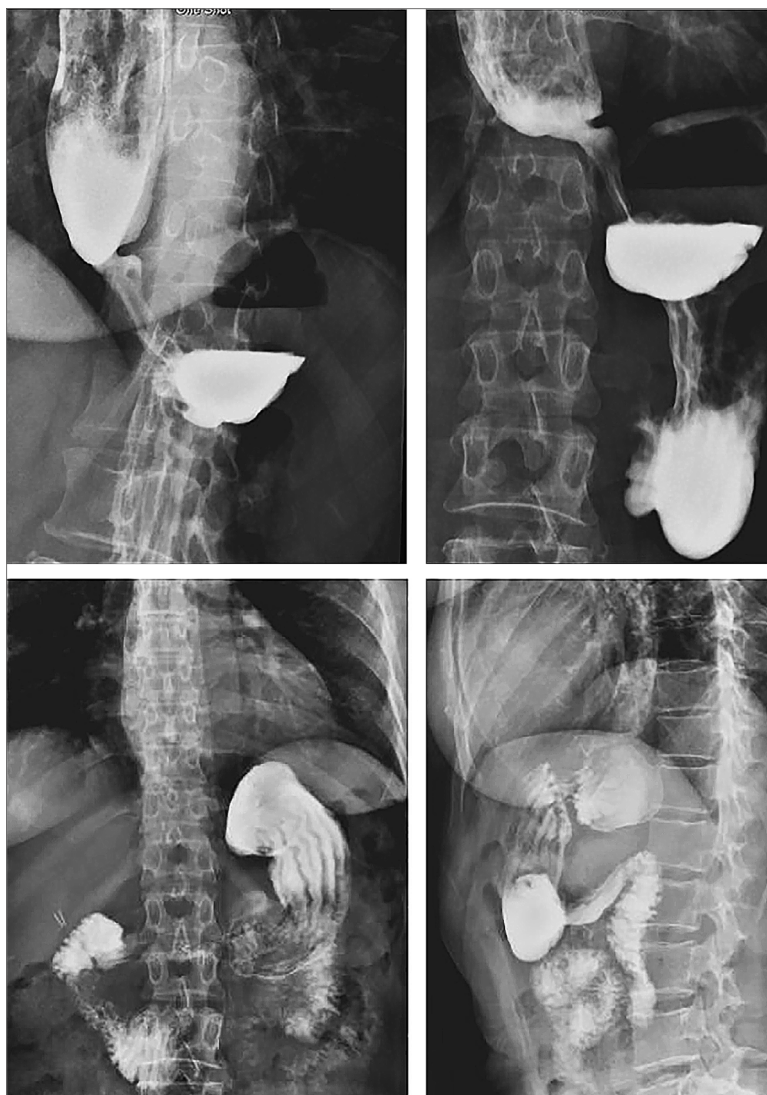


Figure 7. Barium swallow test (esophagography) showing oesophageal dilatation, achalasia with a distal tricture; dilated and atonic duodenum.

disease, erosive-ulcerative esophagitis), joints (sclerodactyly), Anticentromere B antibody positive. Concomitant Disease: Breast Cancer T2N0M0 (July 2022).

The treatment approach for this radiation-induced SSc was the same standard management used in idiopathic SSc. Initially, the patient was prescribed methotrexate 10 mg/week. Later on, in August and December 2024, the patient visited the hospital for follow-ups and evaluation of management. First, the methotrexate dose was increased to 25 mg/week and then it was adjusted at 20 mg/week and supplementary folic acid 10 mg/week. Also, she was started on nifedipine (retard form) 20 mg twice daily to keep Raynaud's phenomenon in check. Her

GI symptoms were managed with omeprazole 20 mg/day, domperidone 10 mg twice daily and dietary recommendation. Supportive care and mild physical activity for joint mobility were suggested and she was advised to avoid cold exposure, caffeine and alcohol. The patient is having regular rheumatology and oncology follow-ups to date. The progression of the disease seems to be controlled with this treatment approach and the patient does not complain of any alarming exacerbations.

Discussion

The pathogenesis of radiation-induced SSc is not well-defined. The link between radiation exposure and SSc is hypothesized to involve microvascular endothelial injury: as

RT disrupts endothelial integrity, triggering chronic inflammation and fibroblast activation; autoimmune activation: there is increased antigen exposure post-radiation leading to autoantibody formation; fibrotic cascade: dysregulates TGF- β signaling and promotes excessive collagen deposition [1, 2]. These solitary links have not yet fit into a chain well enough to explain the entire pathophysiology behind such an occurrence. Only a handful of cases exist where RT preceded systemic autoimmune disease onset, suggesting a multifactorial interplay of genetics and environmental triggers [3, 4, 5]. We find a few similar clinical cases described in literature [5, 6]. In the case report by Dr. Nimbark, a 67-year-old woman developed systemic sclerosis following radiotherapy for cutaneous squamous cell carcinoma. Initial signs included localized morphea within the irradiated field, which gradually progressed to generalized skin sclerosis and systemic features over two years. It discussed a potential for radiotherapy to trigger or exacerbate autoimmune fibrotic processes, supporting a possible link between radiation exposure and the pathogenesis of systemic sclerosis.

A 59-year-old woman undergoing neoadjuvant chemotherapy for HER2-positive breast cancer developed progressive skin fibrosis, initially localized to the irradiated area and subsequently spreading systemically ultimately leading to a diagnosis of SSc, supported by clinical features and positive autoantibody findings, including anti-Scl-70. Uniquely, her serologic evaluation revealed the presence of anti-RNA polymerase III antibodies, a marker often associated with malignancy-associated SSc. Despite discontinuation of cancer therapy, her fibrotic and systemic symptoms progressed, highlighting a potential radiation-induced autoimmune trigger and reinforcing the need for awareness of paraneoplastic SSc in oncologic care was described by Liu S et al [7].

While literature exists linking DNA damage from chemotherapy for breast cancer to fibrotic developments [4], our patient did not receive chemotherapy, she was treated exclusively with radiotherapy, making this explanation less likely in this context.

Most reported cases of post-radiation skin involve localized morphea rather than SSc. Studies point out the incidence of postirradiation morphea to be approximately 1 in 1000 breast cancer patients receiving radiotherapy, per year; while in the general population it is only 2.7 in 100,000 people [8, 9]. Morphea is a localized scleroderma variant marked by excessive collagen deposition causing skin and tissue fibrosis, without systemic involvement. Unlike systemic sclerosis which involves internal organs too, morphea primarily affects the skin but can cause significant cosmetic and functional impairment. Its cause is unclear, involving autoimmune and vascular factors, often triggered by trauma or radiotherapy. Postirradiation morphea is a rare subtype confined to the irradiated area, typically developing months to years after treatment.

This also arouses a need to develop new techniques to differentiate morphea from SSc, early on, because localised morphea, which is like a radiation-induced dermatologic reaction, generally occurring within the first 2 months of exposure, can be very similar to the skin changes occurring in the beginning with the development of SSc. In the initial stages, it may be very difficult to diagnose one from the other, but morphea mostly stays confined to the radiated field whereas SSc will evolve in a more generalized manner, affecting other organs gradually. Also, there can be an overlap of these symptoms with other cancer or radiation-related symptoms that may lead to a delay in the recognition and diagnosis of SSc. It is imperative to balance both rheumatological and oncological immunosuppressive therapies.

Conclusion

SSc is an extremely rare occurrence after RT, but it might have a long-term, life-altering effect. This case highlights the uncommon but significant occurrence of SSc following RT. Very few similar cases have been reported in the literature, and all of them emphasize that early diagnosis and a multidisciplinary approach are essential to optimizing outcomes. The diagnostic dilemma between post-irradiation morphea and SSc demands that physicians be highly vigilant in monitoring the patient's symptoms for early intervention. This is essential for effective

symptom management, as early detection can help slow disease progression, give patients a chance at a better and unrestricted quality of life, and also prevent potential complications. Oncologists and rheumatologists should monitor breast cancer survivors for post-radiation autoimmune manifestations. Future research should focus on identifying at-risk populations, exploring the genetic predisposition for radiation-induced autoimmunity, and clarifying its underlying mechanisms. This case is unique, as there are nominal reports on generalised morphea converting to SSc post-radiotherapy.

Limitation

In the discussion, we compared our patient case with a limited number of similar reports identified through a PubMed search restricted to freely available and published in English. This approach may have inadvertently excluded relevant studies indexed in other databases such as Web of Science or Scopus, as well as studies published in other non-English languages.

Ethical Disclosures

Informed written consent was obtained from the patient for the publication of this case report and the accompanying images. Our observation was descriptive in nature and did not include any interventions.

Financing

This research did not receive external funding.

Conflict of interests

This publication does not cause any conflict between the authors, has not been and will not be the subject of commercial interest or remuneration in any form.

Consent to publication

All authors have read the text of the article and gave consent to its publication

ORCID ID

and authors contribution

[0009-0009-6442-0331](#) (A, B, C, D) Anushka Repale

[0000-0003-3687-6218](#) (A, B, E, F) Tetiana Karasevska

REFERENCES

1. Gabrielli A, Avvedimento EV, Krieg T. Scleroderma. *N Engl J Med*. 2009;360(19):1989–2003. doi:10.1056/NEJMra0806188
2. Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. *Lancet*. 2017;390(10103):1685–99. doi:10.1016/S0140-6736(17)30933-9
3. Varga J, Denton CP. Systemic sclerosis and the scleroderma spectrum disorders. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(Suppl 1):iii2–iii8. doi:10.1136/annrheumdis-2014-205228
4. Du AX, Gniadecki R, Storek J, Osman M. Chemotherapy-associated systemic sclerosis: is DNA damage to blame? *Front Med*. 2022;9:855740. doi:10.3389/fmed.2022.855740
5. Nimbark D, Mehta HH, Dave MD. Systemic sclerosis manifesting post-radiotherapy: a case report. *EMJ Dermatol*. 2023. doi:10.33590/emjdermatol/10303800
6. Darras-Joly C, Wechsler B, Blétry O, Piette JC. De novo systemic sclerosis after radiotherapy: a report of 3 cases. *J Rheumatol*. 1999;26(10):2265–7. doi:10.3899/jrheum.9902265
7. Liu S, Xiao X, Yue F, Su C, Tong Y, Xu W. Systemic sclerosis during neoadjuvant therapy for breast cancer in a 59-year-old woman: a case report. *Front Immunol*. 2024;15:1487508. doi:10.3389/fimmu.2024.1487508
8. Yahyapour R, Amini P, Rezapour S, Cheki M, Rezaeyan A, Farhood B, et al. Radiation-induced inflammation and autoimmune diseases. *Mil Med Res*. 2018;5(1):9. doi:10.1186/s40779-018-0156-7
9. Mittal A, Mittal V, Panse G, Choi JN, Kwong BY, Leventhal JS. Radiation-induced morphea: association with autoimmune comorbidities, severity, and response to therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81(1):260–2. doi:10.1016/j.jaad.2019.02.039
10. Künzel SR, Klapproth E, Zimmermann N, Kämmerer S, Schubert M, Künzel K, et al. Radiation-induced morphea of the breast: characterization and treatment of fibroblast dysfunction with repurposed mesalazine. *Sci Rep*. 2024;14(1):26132. doi:10.1038/s41598-024-74206-w
11. Panaitescu A, Nguyen H, Masson-Côté L, Fernandes CL. Extensive morphea following adjuvant radiotherapy for breast carcinoma: case report. *Curr Oncol*. 2025;32(1):50. doi:10.3390/curroncol32010050.
12. Gonzalez-Ericsson PI, Estrada MV, Al-Rohil R, Sanders ME. Post-irradiation morphea of the breast: a case report and review of the literature. *Histopathology*. 2018;72(2):342–350. doi:10.1111/his.13343.

Клінічний випадок системної склеродермії, яка індукована променевою терапією у пацієнтки з раком молочної залози

Репале Анушка Нітін, Карасевська Тетяна

Кафедра внутрішньої медицини №2,
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна.

Адреса для кореспонденції:

Репале Анушка Нітін;
Чоколівський бульв. 39, Київ, Україна; +919561121611,+380951391623;
anushkarepale@gmail.com

Анотація. Системна склеродермія — це рідкісне системне захворювання сполучної тканини, що характеризується прогресуючим фіброзом, судинною дисфункцією та імунною дисрегуляцією, що супроводжується формуванням аутоантитіл до тканин власного організму. У той час як локалізований фіброз шкіри, відомий як морфея, є визнаним ускладненням променевої терапії, розвиток системної склеродермії після опромінення залишається надзвичайно рідкісним явищем. Цей випадок описує початок системної склеродермії у хворої на рак молочної залози після отримання ад'ювантної променевої терапії, наголошуючи на складності раннього розпізнавання та лікування. У п'ятдесятирічної жінки без аутоімунного захворювання в анамнезі виявили прогресуюче ущільнення шкіри, феномен Рейно, скутість суглобів і труднощі з ковтанням через кілька місяців після завершення променевої терапії з приводу раку молочної залози. Діагностичне дослідження виявило позитивні антитіла до центромеру В, кальциноз м'яких тканин і порушення моторики стравоходу. На підставі ACR/EULAR, 2013 критеріїв, підтверджено діагноз системної склеродермії. Пацієнтці було розпочато імуносупресивну терапію, вазодилататори та терапію шлунково-кишкової дисфункції, що призвело до часткового симптоматичного покращення. Патолофізіологія радіаційно-індукованої системної склеродермії не вивчена остаточно, але вважається, що може включати мікровазкулярне ендотеліальне пошкодження, імунну дисрегуляцію та активацію фібробластів. Існуючі дані свідчать про те, що променева терапія може діяти як тригерний фактор у генетично схильних осіб, що призводить до посилення латентних аутоімунних процесів. Враховуючи все більш широке використання променевої терапії в онкології, важливо усвідомлювати її потенційні віддалені наслідки. Мультидисциплінарний підхід із залученням ревматологів, онкологів та допоміжного персоналу має важливе значення для оптимізації результатів. Раннє втручання та цілеспрямоване лікування може зменшити прогресування захворювання та покращити якість життя. Необхідні подальші дослідження, щоб з'ясувати механізми, що лежать в основі системної склеродермії, яка індукована радіацією, оцінити потенційні фактори ризику та розробити профілактичні стратегії. Виявлення імунних змін, пов'язаних із пострадіаційним фіброзом, може сприяти персоналізованим підходам до скринінгу та раннього втручання для осіб, які проходять променеву терапію. Підвищення обізнаності про це рідкісне, але серйозне ускладнення сприятиме ранній діагностиці та своєчасному лікуванню та покращенню прогнозу пацієнтів.

Ключові слова: рак молочної залози, променева терапія, системна склеродермія.



Copyright: © 2025 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: 616.333-007.43-06:616.33-002.4-072-089.168

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.2\(154\).2025.122-127](https://doi.org/10.32345/USMYJ.2(154).2025.122-127)

Received: April 15, 2025

Accepted: June 12, 2025

Хірургічне лікування защемленої параезофагальної грижі стравохідного отвору діафрагми ускладненої некрозом та перфорацією задньої стінки дна шлунку

Вікторія Кулик¹, Юліана Кріцак², Владислав Перепадя³, Віктор Невмержицький⁴

¹ студентка 5 курсу 1 Медичного факультету Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця.

² студентка 4 курсу 1 Медичного факультету Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця.

³ кандидат медичних наук, доцент кафедри Загальної хірургії №2 Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця.

⁴ аспірант, асистент кафедри Загальної хірургії №2 Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця.

Corresponding Author:

Viktoria Kulyk

kulik06vika07@gmail.com

Анотація: захворюваність на грижі стравохідного отвору діафрагми складає 15-20% у західних популяціях, при цьому тільки 9% пацієнтів мають клінічні прояви захворювання [1, 2]. Факторами ризику виникнення гриж стравохідного отвору діафрагми є вік (старше 50 років), ожиріння та чоловіча стать [3]. Ускладнення гриж стравохідного отвору діафрагми, включаючи защемлення, є рідкісним патологічним станом. Представити клінічний випадок хірургічного лікування защемленої параезофагальної грижі стравохідного отвору діафрагми ускладненої некрозом та перфорацією задньої стінки дна шлунку. Пацієнтка П., 71 року, доставлена каретою швидкої допомоги до чергового відділення загальної хірургії зі скаргами на сильний біль у животі, нудоту, багаторазове блювання, що не приносило полегшення, загальну слабкість. За даними клініко-лабораторного (фізикальний огляд, загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічний аналіз крові, показників кислотно-основного стану крові) та інструментального (рентгенографія органів черевної та грудної порожнини) обстежень встановлено попередній діагноз: Перфорація порожнистого органу. Перитоніт. Після передопераційної підготовки пацієнтку взято в операційну. Виконано лапаротомію, під час якої виявлено по задній стінці дна шлунку ділянку некрозу розміром 5,0х4,0 см з перфорацією в центрі розміром 1,0х1,0 см, розширення стравохідного отвору діафрагми, розповсюджений серозно-фібринозний перитоніт в токсичній стадії. Об'єм операції: висічення ділянки некрозу з перфорацією та ушивання задньої стінки дна шлунку, санація та дренування черевної порожнини. Пластика гризових воріт не виконана, зважаючи на наявність перитоніту та важкого стану пацієнтки. Післяопераційний період протікав без ускладнень. Хвора виписана зі стаціонару з покращенням та рекомендаціями щодо планового оперативного лікування діафрагмальної грижі. Таким чином, защемлення параезофагальних гриж стравохідного

отвору діафрагми є рідким патологічним станом з високий ризиком розвитку післяопераційних ускладнень та летального наслідку. Своєчасна діагностика та лікування гриж стравохідного отвору діафрагми в плановому порядку сприяють попередженню виникнення ускладнень і покращенню прогнозу щодо якості життя пацієнтів.

Ключові слова: грижа, параезофагальна грижа, грижа стравохідного отвору діафрагми.

Вступ

Грижа стравохідного отвору діафрагми (ГСОД) – це стан, при якому частини вмісту черевної порожнини, головним чином шлунок, зміщуються проксимально над діафрагмою через стравохідний отвір у середостіння [4]. Останніми роками грижі СОД дедалі частіше виявляють під час виконання планових обстежень. За різними статистичними даними поширеність гриж СОД коливається від 15 до 20% у західних популяціях: Норвегія – 16,6%, Швеція – 14,5%, у той час як США – 22% [6]. Згідно з Міжнародною класифікацією ГСОД за Скіннером та Белсі, їх поділяють на 4 типи, де тип I – це ковзні грижі, що складають 90-95%, а тип II, III, IV – це параезофагальні грижі, що складають 5-10% [7, 15]. Тільки 9% пацієнтів мають клінічні прояви захворювання [2]. Факторами ризику виникнення гриж стравохідного отвору діафрагми є вік (старше 50 років), ожиріння та чоловіча стать [3]. Ускладнення гриж стравохідного отвору діафрагми, включаючи защемлення, є рідкісним патологічним станом. Згідно даних літератури, описані лише поодинокі випадки даної патології [8-14].

Мета: представити клінічний випадок хірургічного лікування защемленої параезофагальної грижі стравохідного отвору діафрагми ускладненої некрозом та перфорацією задньої стінки дна шлунка.

Опис випадку

Пацієнтка П., 71 рік, доставлена каретою швидкої медичної допомоги до приймального відділення КНП КМКЛ №3 зі скаргами на сильний біль у животі, нудоту, багаторазове блювання, що не приносило полегшення, загальну слабкість. Із анамнезу відомо, що вважала себе хворою 4 доби, з того часу як вперше відчула ниючий біль в епігастральній

ділянці. Із часом біль посилювався, приєдналась нудота, багаторазове блювання, що не приносило полегшення, з'явилась загальна слабкість, у зв'язку з чим звернулась за медичною допомогою. Самостійно не лікувалась. Після огляду лікаря швидкої медичної допомоги, була доставлена у чергове хірургічне відділення з подальшою госпіталізацією. Останні 30 років відмічала біль за грудниною після прийому їжі, важкість, печію, але за медичною допомогою не зверталась.

Результати об'єктивного обстеження: стан пацієнтки важкий; свідомість ясна; язик сухий, обкладений білим нальотом; живіт звичайної форми, симетричний, не приймає участь в акті дихання, післяопераційних рубців немає, пальпаторно живіт напружений, різко болісний у всіх відділах, відмічається виражений дефанс м'язів передньої черевної стінки, симптоми подразнення очеревини позитивні у всіх відділах живота; перкуторно – відсутність печінкової тупості, аускультативно – послаблення перистальтичної активності кишечника. Результати лабораторного обстеження: ЗАК: Hb – 105 г/л, Eг – 3,5 г/л, WBC – 15,6 %, NEUT (паличкоядерні) – 24%. Біохімічний аналіз крові: загальний білок – 48,8 г/л, загальний білірубін – 5,76 мкмоль/л, прямий білірубін – 1,2 мкмоль/л, непрямий білірубін – 4,56 мкмоль/л, АЛТ – 40,8 Од/л, АСТ – 40,0 Од/л, сечовина – 13,4 ммоль/л, креатинін – 0,140 ммоль/л, глюкоза – 8,7 ммоль/л. Рентгенографія органів грудної порожнини: аортосклероз, вільний газ у черевній порожнині, дифузний пневмосклероз. Рентгенографія органів черевної порожнини: вільний газ у черевній порожнині.

За даними проведеного клініко-лабораторного та інструментального обстеження встановлено попередній діагноз: Перфорація порожнистого органу. Перитоніт. Хворий про-

ведена короткочасна передопераційна підготовка в об'ємі інфузійної, кардіотропної терапії, корекції водно-електролітних порушень.

Під час оперативного втручання при розсіченні очеревини отримано велику кількість вільного газу. У черевній порожнині до 500,0 мл каламутної рідини з домішками фібрину. Стравохідний отвір діафрагми розширений до 4,0 см. Розкрито сальникову сумку. У ділянці дна шлунку на задній стінці наявна демаркаційна лінія, що обмежує ділянку некрозу розміром 5,0x4,0 см з перфорацією в центрі розміром 1,0x1,0 см. Наявні явища розповсюдженого перитоніту. У ході оперативного втручання виконано висічення ділянки некрозу з перфорацією та ушивання задньої стінки дна шлунку, санація та дренування черевної порожнини.

Діагноз після операції: Защемлена параезофагальна грижа стравохідного отвору діафрагми з некрозом та перфорацією задньої стінки дна шлунку. Розповсюджений серозно-фібринозний перитоніт в токсичній фазі.

Висновок патогістологічного дослідження: геморагічний некроз стінки шлунку.

Післяопераційний період протікав без ускладнень, пацієнтка отримувала антибактеріальну, кардіотропну, антацидну, знеболюючу терапії. Виписана зі стаціонару з покращенням на тлі проведеного лікування на 8 післяопераційну добу з рекомендаціями щодо планового оперативного лікування діафрагмальної грижі.

Обговорення

Проблема ГСОД в останні роки стає все більше актуальною, через щорічне збільшення кількості пацієнтів з цією патологією на 1-5% [2]. Клінічні прояви виникають тільки у 9% пацієнтів, значно більший вплив на якість життя мають ускладнення ГСОД: гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ), стравохід Баретта, аденокарцинома стравоходу та шлунку, езофагіт, виразка шлунку, защемлення та перфорація. Найчастішим ускладненням ГСОД є гастроєзофагеальна хвороба, що складає 26-30% [6].

Продемонстрований клінічний випадок підіймає проблему дуже рідкісного ускладнення – защемлення ГСОД. У літературі опи-

сані поодинокі випадки, що складають менше 0,1% всіх можливих ускладнень [8]. Механізм формування защемлення при ГСОД включає елемент повороту шлунку на 180°, що знаходиться в гризовому мішку [9].

Через малу кількість випадків відсутня чітка тактика діагностики та лікування даного захворювання. Досвід поодиноких клінічних випадків описаних в літературі є недостатнім для формування ефективного менеджменту таких пацієнтів та часто включає різні підходи до лікування.

Стаття Coleman et al. (2020) рекомендує першочергово виконувати ургентне хірургічне втручання з метою вправлення ГСОД та видалення ділянки некрозу, якщо вона наявна. На другому етапі, після повного відновлення пацієнта, виконувати втручання з приводу ГСОД – крурорафію, фундопластику та встановлення сітчастого імпланту [8].

У клінічному випадку Gryglewski et al. (2016) описано защемлення параезофагеальної грижі. Пацієнту виконано верхню серединну лапаротомію та вправлення ділянки шлунку в черевну порожнину, вміст гризового мішка без ознак некрозу. Після оцінки стану шлунку, зроблено крурорафію та фундопластику за Ніссеном [11].

У клінічному випадку Chang et al. (2008) опубліковано історію пацієнта з защемленою параезофагеальною грижею IV типу. Вміст гризового мішка – шлунок та ободова кишка, визнані життєздатними. Пацієнту відразу виконано крурорафію та фундопластику за Ніссеном [12].

Публікація Trainor et al. (2007) описує пацієнтку 49 років з параезофагеальною защемленою грижею ускладненою некрозом задньої стінки та перфорацією. У цьому випадку обрано тактику лапаротомії та проксимальну резекцію шлунку. Через важкість стану пацієнтки, щоб не збільшувати час операції, крурорафія не виконувалася [13].

Інша тактика обрано у випадку Shota Fukai et al. (2019), де пацієнтці 91 року із защемленою параезофагеальною грижею ускладненою некрозом та перфорацією задньої стінки дна шлунку було виконано тотальну гастректомію з накладанням езофагоентероанасто-

мозу за Ру та крурорафією. Пацієнтка померла через 2 доби після операції [14].

Випадок Shafii et al. (2009) демонструє защемлену рецидивну параезофагальну грижу стравохідного отвору діафрагми, ускладнену некрозом проксимального відділу шлунку з перфорацією, перитонітом, станом після крурорафії та гастропексії (30 р. тому). Представлена пацієнтка (86 років) доставлена у важкому стані, з низьким тиском та сильними болями в животі та спині. На етапі передопераційного обстеження померла. Діагноз встановлено на основі розтину [10].

Продемонстровані випадки вказують на важливість настороженості по відношенню до пацієнтів з болем у верхніх відділах живота, а у діагностованих випадках защемлених ГСОД обирати оптимальним об'єм операції базуючись на важкості стану пацієнта, та розглядати двоетапну тактику хірургічного лікування ГСОД.

Висновки

Своєчасна діагностика та лікування гриж СОД сприяють попередженню виникнення ускладнень і покращенню прогнозу щодо

якості життя пацієнтів. Защемлення параезофагальних гриж є рідкісним патологічним станом, що потребує підвищеної настороженості щодо його діагностики.

Фінансування

Дане дослідження не отримало зовнішнього фінансування.

Конфлікт інтересів

У статті відсутній конфлікт інтересів.

Згода на публікацію

Автори підтверджують, що вони отримали всі відповідні форми згоди пацієнтки.

ORCID ID та внесок авторів

[0009-0002-1728-6335](https://orcid.org/0009-0002-1728-6335) (A, B, C, D) Viktoriia Kulyk

[0009-0003-0560-6693](https://orcid.org/0009-0003-0560-6693) (B, C, D) Yuliana Kritsak

0000-0003-2188-424X (A, E, F) Vladyslav Perepadya

[0000-0003-1427-9498](https://orcid.org/0000-0003-1427-9498) (A, B, C, E) Viktor Nevmerzhytskyi

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.

ЛІТЕРАТУРА

1. O'Donnell FL, Taubman SB. Incidence of hiatal hernia in service members, active component, U.S. Armed Forces, 2005-2014. *MSMR*. 2016 Aug;23(8):11-5. PMID: 27602798.
2. Richter JE, Rubenstein JH. Presentation and Epidemiology of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology*. 2018 Jan;154(2):267-276. doi: 10.1053/j.gastro.2017.07.045. Epub 2017 Aug 3. PMID: 28780072; PMCID: PMC5797499.
3. Menon S, Trudgill N. Risk factors in the aetiology of hiatus hernia: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011 Feb;23(2):133-8. doi: 10.1097/MEG.0b013e3283426f57. PMID: 21178776.
4. Hyun JJ, Bak YT. Clinical significance of hiatal hernia. *Gut Liver*. 2011 Sep;5(3):267-77. doi: 10.5009/gnl.2011.5.3.267. Epub 2011 Aug 18. PMID: 21927653; PMCID: PMC3166665.
5. Dunn CP, Patel TA, Bildzikewicz NA, Henning JR, Lipham JC. Which hiatal hernia's need to be fixed? Large, small or none? *Annals of Laparoscopic and Endoscopic Surgery [Internet]*. 2020 Jul 1;5:29. Available from: <https://doi.org/10.21037/ales.2020.04.02>
6. Seif Amir Hosseini A, Uhlig J, Streit U, Uhlig A, Sprenger T, Wedi E, Ellenrieder V, Ghadimi M, Uecker M, Voit D, Frahm J, Lotz J, Biggemann L. Hiatal hernias in patients with GERD-like symptoms: evaluation of dynamic real-time MRI vs endoscopy. *Eur Radiol*. 2019 Dec;29(12):6653-6661. doi: 10.1007/s00330-019-06284-8. Epub 2019 Jun 11. PMID: 31187219.
7. Dellaportas D, Papaconstantinou I, Nastos C, Karamanolis G, Theodosopoulos T. Large Paraesophageal Hiatus Hernia: Is Surgery Mandatory? *Chirurgia (Bucur)*. 2018 Nov-Dec;113(6):765-771. doi: 10.21614/chirurgia.113.6.765. PMID: 30596364.
8. Coleman C, Musgrove K, Bardes J, Dhamija A, Buenaventura P, Abbas G, Wilson A, Grabo D. Incarcerated paraesophageal hernia and gastric volvulus: Management options for the acute care surgeon, an Eastern Association for the Surgery of Trauma master class video presentation. *J Trauma Acute Care Surg*. 2020 Jun;88(6):e146-e148. doi: 10.1097/TA.0000000000002651. PMID: 32118829.

9. Schieman C, Grondin SC. Paraesophageal hernia: clinical presentation, evaluation, and management controversies. *Thorac Surg Clin*. 2009 Nov;19(4):473-84. doi: 10.1016/j.thorsurg.2009.08.006. PMID: 20112630.
10. Shafii AE, Agle SC, Zervos EE. Perforated gastric corpus in a strangulated paraesophageal hernia: a case report. *J Med Case Rep*. 2009 May 7;3:6507. doi: 10.1186/1752-1947-3-6507. PMID: 19830111; PMCID: PMC2726547.
11. Gryglewski A, Kuta M, Pasternak A, Opach Z, Walocha J, Richter P. Hiatal hernia with upside-down stomach. Management of acute incarceration: case presentation and review of literature. *Folia Med Cracov*. 2016;56(3):61-66. PMID: 28275272.
12. Chang CC, Tseng CL, Chang YC. A surgical emergency due to an incarcerated paraesophageal hernia. *Am J Emerg Med*. 2009 Jan;27(1):134.e1-134.e3. doi: 10.1016/j.ajem.2008.05.009. PMID: 19041565.
13. Trainor D, Duffy M, Kennedy A, Glover P, Mullan B. Gastric perforation secondary to incarcerated hiatus hernia: an important differential in the diagnosis of central crushing chest pain. *Emerg Med J*. 2007 Aug;24(8):603-4. doi: 10.1136/emj.2007.048777. PMID: 17652702; PMCID: PMC2660106.
14. Fukai S, Kubota T, Mizokami K. Gastric perforation secondary to an incarcerated paraesophageal hernia. *Surg Case Rep*. 2019 Jun 10;5(1):94. doi: 10.1186/s40792-019-0653-2. PMID: 31183595; PMCID: PMC6557949.
15. Skinner DB, Belsey RH. Surgical management of esophageal reflux and hiatus hernia. Long-term results with 1,030 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1967 Jan;53(1):33-54. PMID: 5333620.

Surgical treatment of incarcerated paraesophageal hiatal hernia complicated by necrosis and perforation of the posterior gastric fundus

Viktoriia Kulyk¹, Yuliana Kritsak², Vladyslav Perepadya³, Viktor Nevmerzhytskyi⁴

¹ 5th year student of the 1st Medical Faculty of the National Medical University named after O. O. Bogomolets.

² 4th year student of the 1st Medical Faculty of the National Medical University named after O. O. Bogomolets.

³ Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of General Surgery No. 2 of the National Medical University named after O. O. Bogomolets.

⁴ Postgraduate Student, Assistant Professor of the Department of General Surgery No. 2 of the National Medical University named after O. O. Bogomolets.

Corresponding Author:

Viktoriia Kulyk

kulik06vika07@gmail.com

Abstract: the incidence of hiatal hernia is 15-20% in Western populations, with only 9% of patients having clinical manifestations of the disease [1, 2]. Risk factors for hiatal hernias include age (over 50 years), obesity, and male gender [3]. Complications of hiatal hernias, including incarceration, are rare pathological conditions. To present a clinical case of surgical treatment of incarcerated paraesophageal hiatal hernia complicated by necrosis and perforation of the posterior gastric fundus. Patient P., 71 years old, was taken by ambulance to the emergency department of general surgery with complaints of severe abdominal pain, nausea, repeated vomiting that did not bring relief, and general weakness. According to the clinical and laboratory (physical examination, complete blood count, complete urine analysis, biochemical blood test, indicators of the acid-base state of the blood) and instrumental (radiography of the abdominal and thoracic cavities) examinations, a preliminary diagnosis was established: Perforation of a hollow organ. Peritonitis. After preoperative preparation, the patient was taken to the operating room. A laparotomy was performed, during which a necrotic

area measuring 5.0x4.0 cm with a perforation in the center measuring 1.0x1.0 cm, dilation of the esophageal opening of the diaphragm, and widespread serous-fibrinous peritonitis in the toxic stage were detected on the posterior wall of the fundus of the stomach. The scope of the operation: excision of the necrotic area with perforation and suturing of the posterior wall of the stomach fundus, sanitation and drainage of the abdominal cavity. Herniated hilum repair was not performed, given the presence of peritonitis and the patient's serious condition. The postoperative period was without complications. The patient was discharged from the hospital with improvement and recommendations for planned surgical treatment of diaphragmatic hernia. Thus, strangulation of paraesophageal hernias of the esophageal opening of the diaphragm is a rare pathological condition with a high risk of developing postoperative complications and fatal outcome. Timely diagnosis and treatment of hiatus hernias in a planned manner contribute to the prevention of complications and improve the prognosis for the quality of life of patients.

Keywords: [Hernia](#); [Paraesophageal Hernia](#); [Risk Factors](#); [Necrosis](#); [Peritonitis](#); hernia of the esophageal opening of the diaphragm.



Copyright: © 2025 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: 616.441-002-097-06:616.36-002-022.6-07
[https://doi.org/10.32345/USMYJ.2\(154\).2025.128-131](https://doi.org/10.32345/USMYJ.2(154).2025.128-131)

Received: April 15, 2025
Accepted: June 07, 2025

Тиреотоксична фаза аутоімунного тиреоїдиту Хашимото як прояв системної дії вірусного гепатиту В (клінічний випадок)

Євген Черкавський¹, Катерина Чепілко²

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

² Асистент, к.мед.н., кафедра інфекційних хвороб, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Corresponding Author:

Ievhen Cherkavskyi

echerkavsk.q@gmail.com

Анотація: описаний клінічний випадок свідчить про високу різноманітність системності проявів гострого вірусного гепатиту В, важкість їх діагностики та лікування. ВГВ має високу поширеність й значне навантаження на медичну систему України. Знання й розуміння клінічних проявів даної нозології потребує уваги лікарів будь-якого фаху: від сімейних лікарів до ендокринологів. Формування мультидисциплінарного підходу та створення єдиних центрів щодо діагностики та лікування вірусних гепатитів необхідно для зменшення збільшуваної з кожним роком захворюваності та смертності населення не тільки в Україні, а й у всьому світі.

Ключові слова: вірусний гепатит В, позапечінкові прояви, аутоімунний тиреоїдит Хашимото, тиреотоксична фаза

Вступ

Вірусні гепатити в 2022 році зайняли 2-е ведуче місце за смертністю серед інфекційних захворювань після COVID-19, стали причиною загибелі 1,3 мільйона людей й досі залишаються бути хворобами, смертність від яких збільшується щороку. З 1,3 мільйона смертей вірусний гепатит В (ВГВ) спричинив 1,1 мільйони, що визначає його ведучу роль в структурі вірусних гепатитів. 254 мільйони людей по всьому світу живуть з ВГВ [1].

Як гострий, так і хронічний ВГВ можуть мати такі позапечінкові прояви, як ниркові розлади (гломерулонефрит, мембранозна нефропатія, мембранопроліферативний гломерулонефрит, IgA-нефропатія), системні розлади (кріоглобулінемія, вузликовий поліартеріїт, сироваткова хвороба), ревматологіч-

ні, гематологічні, неврологічні, офтальмологічні та дерматологічні захворювання [2].

Мета

Провести ретроспективний аналіз історії хвороби та амбулаторної картки пацієнтки щодо клінічного випадку виникнення тиреотоксичної фази аутоімунного тиреоїдиту Хашимото на фоні гострого ВГВ, позапечінкових проявів ВГВ та діагностичного пошуку вказаних розладів.

Опис клінічного випадку

Пацієнтка К., 31 рік, поступила до інфекційного відділення міської клінічної лікарні №15 18.02 з попереднім діагнозом при направленні – ВГВ, який було встановлено на підставі амбулаторного визначення HBsAg (результат – позитивний) та біохімічного дослідження крові: загальний білірубін –

34,2 ммоль/л (пряма фракція – 20,5 ммоль/л); тимолова проба – 6,5 Од; АЛАТ – 2,2 мкмоль/л; АсАТ – 1,9 мкмоль/л.

Скарги пацієнтки при вступі до стаціонару: неспецифічні – загальна слабкість, відсутність апетиту, підвищення температури тіла до 38°C; специфічні – зміна кольору сечі, іктеричність склер очей, а також макуло-папульозні висипання на шкірі й болі в суглобах.

Під час розпитування пацієнтки з анамнезу хвороби стало відомо, що захворювання розпочалося приблизно 1 місяць тому гостро зі слабкості, погіршення апетиту, підвищення температури тіла до 38,2°C (в подальшому продовжувалося 23 дні та носило субфебрильний характер), появи рясного макуло-папульозного висипу на нижніх кінцівках (гомілки), що супроводжувався свербіжем шкіри.

Наведені скарги змусили пацієнтку звернутися до сімейного лікаря – було призначено антигістамінні засоби, після прийому яких висипка поступово почала зникати. Згодом, 18.02, пацієнткою було помічено зміну кольору сечі на темний, а ті, хто її оточував, відмітили іктеричність склер очей, через що пацієнтка повторно звернулася до сімейного лікаря, яким було видано направлення до стаціонару інфекційного відділення.

Під час огляду у приймальному відділенні виставлено діагноз гострого ВГВ на підставі клінічних симптомів артралгічного, алергічного, астено-вегетативного синдромів та лабораторного виявлення HBsAg(+) на фоні підвищених показників амінотрансфераз і білірубину. Відповідний діагноз підтверджувався і даними УЗД дослідження – було виявлено незначне збільшення розмірів печінки (передньо-задній розмір правої долі – 15,6 см, лівої – 8,6 см), паренхіма її однорідна з недостатньо чіткою структурою, звичайної ехогенності. Виявлено незначно збільшену селезінку.

В стаціонарі було проведено базову та парентеральну дезінтоксикаційну терапію, що позитивно вплинуло на стан пацієнтки: зменшилася загальна слабкість, покращився апетит. Однак пацієнтку продовжували турбувати артралгії, збереження температури тіла у субфебрильних межах та поява головного

болу ввечері. Це потребувало наступного дообстеження та проведення диференціальної діагностики з мікст-гепатитами (ВГВ + ВГД, ВГВ + ВГС), наявністю супутніх або загострення хронічної патології.

Додатково з анамнезу (з амбулаторної картки) було з'ясовано, що пацієнтку з 2022 року турбує головний біль і тривалий субфебрилітет, що змушувало її самостійно приймати різноманітні знеболюючі засоби. Неодноразово зверталася до сімейного лікаря. Була обстежена на ВІЛ, туберкульоз, онкологічні захворювання, але це не дало позитивних результатів. Через деякий час температура тіла самостійно дійшла норми. 2023 року К. проходила курс лікування з приводу урогенітального хламідіозу. Після цього півроку відзначала підвищення температури тіла (37,0–38,2°C) яка самостійно нормалізувалася. Під час хвороби схудла на 6–7 кг.

Збереження температури стало причиною для призначення наступних обстежень: кров на гемокультуру та стерильність, малярію, ВІЛ (за згодою пацієнтки), рентгенографію ОГП, ЕКГ, ревматоїдний фактор, маркери аутоімунних хвороб (ANA, AMA, LKM), маркери на ВГА, ВГС, ВГД та УЗД щитоподібної залози (ЩЗ).

Під час ультразвукового дослідження ЩЗ було виявлено її збільшення, нерівність контуру (бугристий), знижений кровообіг. Ревматоїдний фактор, антитіла до 2-х ланцюгової ДНК (нативна та денатурована) – позитивні, показники циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) збільшені у 2,6 рази, СРБ (++++). Також пацієнтка була обстежена на інші маркери аутоімунних проявів – результати негативні (антинуклеарні антитіла (ANA), антимітохондріальні антитіла (AMA), антитіла до мікросом печінки та нирок (LKM), криоглобуліни). Результати бактеріологічного дослідження крові (гемокультура та стерильність) – негативні. За даними ЕКГ – синусова тахікардія.

Консультація офтальмолога та невропатолога – без патології. Було призначено консультацію ендокринолога: висловлено думку про аутоімунний тиреоїдит, правобічний вузловий зоб Іб ст. і рекомендовано визначення тиреотропного гормону, антитіл до тиреогло-

Таблиця 1. Результати обстеження щодо патології ЩЗ 16.03

Показник, одиниці вимірювання	Результат	Референтні значення
Т3 вільний, пг/мл	4,41	2,3-4,2
Т4 вільний, пг/мл	1,87	0,61 - 1,47
Антитіла до тиреоглобуліну (anti-TG), МО/мл	263,76	< 4
Антитіла до тиреопероксидази (anti-TPO), Од/мл	445,41	< 9
Тиреотропний гормон, мкМО/мл	0,72	0.4 - 4.85

буліну та тиреопероксидази, трийодтиронін вільний (Т3), тироксин вільний (Т4), повторне УЗД ЩЗ у спеціалізованому відділенні.

Згідно з лабораторним дослідженням показників щодо патології ЩЗ визначено наступне: гіпертиреоз (підвищення показників Т3 та Т4 вище референтних значень), велика кількість аутоантитіл до тиреоглобуліну та тиреопероксидази (вище референтних значень).

На основі клінічних проявів та лабораторно-інструментальних досліджень було виставлено кінцевий клінічний діагноз: аутоімунний тиреоїдит Хашимото (anti-TG та anti-TPO +), тиреотоксична фаза (гіпертиреоз), гіпертрофічна форма, правобічний вузловий зоб Іб ст. на фоні гострого вірусного гепатиту В (HBsAg та anti-HBcor IgM +), жовтянична форма, циклічний перебіг, середнього ступеня тяжкості.

Обговорення

Гострий вірусний гепатит В в описаному клінічному випадку мав нетиповий перебіг у вигляді тривалого збереження субфебрильної температури, персистенції головного болю й артралгій на фоні проведеної адекватної патогенетичної терапії. До того ж до проведення даної терапії в пацієнтки була наявна висипка на нижніх кінцівках (гомілки). Як артралгії, так і висипка – це позапечінкові прояви ВГВ [2].

Доведено, що вірусні та бактеріальні інфекції є одними з етіологічних чинників маніфестації та загострення аутоімунного тиреоїдиту Хашимото внаслідок формування циркулюючих імунних комплексів, посиленню продукції прозапальних цитокінів, в тому числі й гострий ВГВ [3,4,5].

Окрім того, відомо, що поява артралічного, алергічного синдромів у переджовтяничний період провокує складний перебіг

гострого гепатиту В за рахунок ранньої активності імунних реакцій [6].

Отже, така незвичайна клінічна картина пояснюється аутоімунною деструкцією фолікулів щитоподібної залози та вивільненням її гормонів у кров – виникла тиреотоксична фаза аутоімунного тиреоїдиту Хашимото, що було підтверджено клінічно (тривала субфебрильна температура, синусова тахікардія, персистуючий головний біль), за даними УЗД ЩЗ та лабораторних досліджень: підвищення рівнів антитіл anti-TG й anti-TPO [3,7].

В анамнезі (інформація з амбулаторної картки) також були епізоди тривалого субфебрилітету (наприклад, після перенесеного урогенітального хламідіозу), які вирішувалися самостійно, що ще раз свідчить на користь кінцевого діагнозу [3].

Висновки

Наведений клінічний випадок є прикладом зміни типового перебігу вірусного гепатиту В за рахунок тиреотоксичної фази аутоімунного тиреоїдиту Хашимото, що демонструє системність проявів ВГВ. Хоча й вірус гепатиту В визнаний таким, що переважно є гепатотропним, важливо знати про спектр позапечінкових проявів, пов'язаних з ВГВ. Цей випадок в сукупності з великою захворюваністю та смертністю від вірусних гепатитів вказує на потребу мультидисциплінарного підходу в діагностиці та лікуванні вірусних гепатитів, у створенні єдиних центрів для допомоги населенню.

Фінансування

Дана стаття не отримувала зовнішнього фінансування.

Конфлікт інтересів

Конфлікт інтересів відсутній в будь-якій формі, дана стаття не є предметом комерційної зацікавленості чи винагороди.

Згода на публікацію

Пацієнт надав згоду на публікацію статті.
Дотримано усіх правил та положень комітету з етики наукових публікацій (COPE).

ORCID ID та внесок авторів

[0009-0003-4386-460X](https://orcid.org/0009-0003-4386-460X) (A, B, C, D) Yevhen Cherkavskyi

[0000-0003-2243-3774](https://orcid.org/0000-0003-2243-3774) (A, B, E, F) Katerina

Chepilko

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

1. World Health Organization. (2024)†. Global hepatitis report 2024: action for access in low- and middle-income countries. Geneva, Switzerland. <https://iris.who.int/handle/10665/376461>.
2. Songtanin, B., Chairsimaneeapan, N., Mendóza, R., & Nugent, K. (2024). Burden, Outcome, and Comorbidities of Extrahepatic Manifestations in Hepatitis B Virus Infections. *Viruses*, 16(4), 618. <https://doi.org/10.3390/v16040618>
3. Klubo-Gwiedzinska, J., & Wartofsky, L. (2022). Hashimoto thyroiditis: an evidence-based guide to etiology, diagnosis and treatment. *Polish archives of internal medicine*, 132(3), 16222. <https://doi.org/10.20452/pamw.16222>
4. Vargas-Uricoechea H. (2023). Molecular Mechanisms in Autoimmune Thyroid Disease. *Cells*, 12(6), 918. <https://doi.org/10.3390/cells12060918>
5. Tywanek, E., Michalak, A., Świrski, J., & Zwolak, A. (2024). Autoimmunity, New Potential Biomarkers and the Thyroid Gland-The Perspective of Hashimoto's Thyroiditis and Its Treatment. *International journal of molecular sciences*, 25(9), 4703. <https://doi.org/10.3390/ijms25094703>
6. Інфекційні хвороби: підручник / О.А. Голубовська М.А. Андрейчин А.В. Шкурба та ін.; за ред. О.А. Голубовської – 4-е вид, переробл. та доповн. – К. : ВСВ “Медицина”, 2022. – 464с.; кольор. вид. ISBN 978-617-505-909-8
7. Ендокринологія: підручник (Ю.І. Комісаренко, Г.П. Михальчишин, П.М. Боднар та ін.) За ред. професора Ю.І. Комісаренко, – Вид. 5, перероб. та доп. – Вінниця: Нова Книга, 2020. – 536с. ISBN 978-966-382-821-3

Thyrototoxic phase of autoimmune Hashimoto's thyroiditis as a manifestation of systemic action of viral hepatitis B (clinical case)

Yevhen Cherkavskyi¹, Kateryna Chepilko²

¹ Student, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

² Assistant, Candidate of Medical Sciences, Department of Infectious Diseases, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Corresponding Author:

Ievhen Cherkavskyi

echerkavsk.q@gmail.com

Abstract: the described clinical case demonstrates the high diversity of systemic manifestations of acute viral hepatitis B, the difficulty of their diagnosis and treatment. HBV has a high prevalence and a significant burden on the medical system of Ukraine. Knowledge and understanding of the clinical manifestations of this nosology requires the attention of doctors of any specialty: from family doctors to endocrinologists. The formation of a multidisciplinary approach and the creation of unified centers for the diagnosis and treatment of viral hepatitis are necessary to reduce the annually increasing morbidity and mortality of the population not only in Ukraine, but also throughout the world.

Keywords: [Hepatitis B](#); [Endocrinology](#); [Morbidity](#); [Diagnosis](#); [Treatment](#); extrahepatic manifestations, autoimmune Hashimoto's thyroiditis, thyrototoxic phase.



Copyright: © 2025 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/>).

DENTISTRY / СТОМАТОЛОГІЯ

UDC: 616.314/.315-089-07:616.718.11-089.844-06

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.2\(154\).2025.132-143](https://doi.org/10.32345/USMYJ.2(154).2025.132-143)

Received: February 28, 2025

Accepted: February 28, 2025

Хвороби донорських зон при використанні кісткової аутопластики в реконструктивній щелепно-лицевій хірургії. Метааналіз**Артем Омельченко¹, Андрій Копчак²**¹ Студент, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна² Професор, д. мед. н., кафедра щелепно-лицевої хірургії та сучасних стоматологічних технологій Інституту післядипломної освіти, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна**Corresponding Author:**

Artem Omelchenko

+380994154837

a.t.omelchenko@gmail.com

Анотація: проблема хвороб донорської зони є невід'ємним і важливим аспектом реконструктивного хірургічного лікування з використанням аутотрансплантантів. В щелепно-лицевій хірургії для заміщення великих дефектів нижньої та верхньої щелеп широко застосовують аутотрансплантати із маломілкової кістки та гребня клубової кістки. Цей підхід до відновлення втрачених кісткових структур на сьогодні є «золотим стандартом» з огляду на те, що кісткові аутотрансплантати мають найменший ризик відторгнення, порівняно з іншими варіантами кісткової пластики та забезпечують найкращі анатомічні і функціональні результати у віддаленому післяопераційному періоді. Хвороби донорської зони поділяють на ранні та пізні, вони впливають на якість життя пацієнтів, обмежують їх працездатність та, інколи вимагають проведення тривалої реабілітації. Метою проведення даного дослідження було вивчення структури та проведення порівняльного аналізу даних (метааналіз) щодо ускладнень, які виникають в зоні забору кісткових кортикально-спонгіозних аутотрансплантантів («хвороби донорських зон») з гребня клубової кістки та діафіза маломілкової кістки при лікуванні пацієнтів з кістковими дефектами щелепно-лицевої ділянки. Для проведення метааналізу було використано матеріали електронних баз даних PubMed, PubMed Central та Embase. Статистичний аналіз та розрахунки були проведені в програмі IBM SPSS Statistics version 30.0.0.0(172). Після обробки 784 джерел за алгоритмом PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses), в дослідження включено 16 наукових публікацій, що містили інформацію про типи ускладнень, які виникали при заборі кісткової тканини в ділянці діафізу маломілкової кістки та гребня клубової кістки. За результатами метааналізу, діафіз маломілкової кістки, як донорська ділянка, є більш небезпечною з огляду на частоту розвитку «хвороби донорської зони» ніж гребінь клубової кістки за такими параметрами, як: інфекційне ускладнення ($p=0.04$), порушення ходи ($p=0.04$). Різниця за таким параметром, як сповільнене загоєння є близькою до значущої ($p=0.05$). Різниця не є статистично значущою за такими параметрами, як стійкий больовий

синдром ($p=0.48$), неврологічні порушення (порушення чутливості) в області забору донорської кістки ($p=0.58$) та розвиток естетичного дефекту ($p=0.12$). Отже, кісткова аутопластика джерелом якої є гребінь клубової кістки, в порівнянні з діафізом маломілкової кістки, супроводжується достовірно нижчим ризиком розвитку таких «хвороб донорської зони», як інфекційне ускладнення та порушення ходи. Різниця в розвитку такого ускладнення, як сповільнене загоєння є близькою до значущої.

Ключові слова: донорська ділянка, клубова кістка, маломілкова кістка, щелепно-лицева хірургія, аутоотрансплантація, післяопераційні ускладнення, нижня щелепа, верхня щелепа, обличчя, загоєння ран, біль.

Вступ

Проблема хвороб донорської зони є невід'ємним і важливим аспектом реконструктивного хірургічного лікування з використанням аутоотрансплантантів. В щелепно-лицевій хірургії для заміщення великих дефектів нижньої та верхньої щелеп широко застосовують аутоотрансплантати із маломілкової кістки та гребня клубової кістки. Цей підхід до відновлення втрачених кісткових структур на сьогодні є «золотим стандартом» з огляду на те, що кісткові аутоотрансплантати мають найменший ризик відторгнення, порівняно з іншими варіантами кісткової пластики та забезпечують найкращі анатомічні і функціональні результати у віддаленому післяопераційному періоді. Кісткові аутоотрансплантати використовують в разі важкої травми (ДТП, падіння з висоти із травмування кісток обличчя, нещасних випадків, мінно-вибухової травми) [5,6,8] чи для великих кісткових дефектів внаслідок радикальних резекцій з приводу новоутворень щелепно-лицевої локалізації [1,2,3,6]. Вибір типу аутоотрансплантанту переважно залежить від балансу між доступним об'ємом донорської кістки, її геометричною формою, біологічним потенціалом, з одного боку та клініко-анатомічними параметрами дефекту з іншого [2]. Важливим чинниками при цьому є характер і ступень ушкодження щелепно-лицевої ділянки, співвідношення розміру дефекту кістки та м'яких тканин, особливості васкуляризації та іннервації, тощо. Вільний кістковий аутоотрансплантат гребня клубової кістки дає змогу відновити початкову ширину та висоту нижньої щелепи. Крім того, особливість кісткової структури та фор-

ми цього трансплантата, дозволяє краще відновлювати складні за формою дефекти. Комбінований клапоть з маломілкової кістки є «золотим стандартом» для відновлення сегментарних дефектів нижньої щелепи. Завдяки довгій та широкій судинній ніжці він може використовуватись разом з м'якотканним компонентом, що включає шкіру, фасцію і м'яз. Окрім того, як вказують Garajei A. з співавт., 2021 та Verhelst P.J. з співавт., 2019, хірургічна операція забору васкуляризованого кісткового трансплантата з маломілкової кістки є швидшою в порівнянні з гребнем клубової кістки [2,16].

Обидва види трансплантантів, в залежності від локалізації, розмірів та особливостей дефекту щелепно-лицевої ділянки мають свої переваги і недоліки. Втім основною проблемою притаманною обома типам аутоотрансплантантів є ускладнення в донорській зоні, відсоток яких, за даними деяких авторів, може сягати 37% [8], що в свою чергу обмежує можливості використання того чи іншого кісткового клаптя. Хвороби донорської зони поділяють на ранні (больовий синдром, інфекційне ускладнення (нагноєння), некроз в ділянці забору трансплантату, тощо) та пізні (стійкий больовий синдром, рухові або чутливі неврологічні порушення, порушення ходи, обмеження рухів, уповільнене загоєння рани, нейродистрофічний синдром (КРБС1), естетичні порушення (великий за розміром шрам, утворення келоїдного рубця, атрофічний шрам) [1, 4, 8]. Ці ускладнення суттєво впливають на якість життя пацієнтів, обмежують їх працездатність та, інколи вимагають проведення тривалої реабілітації.

Мета

Вивчити структуру та провести порівняльний аналіз даних (метааналіз) щодо ускладнень, які виникають в зоні забору кісткових кортикально-спонгіозних аутотрансплантантів (“хвороби донорських зон”) з гребня клубової кістки та діафіза маломілкової кістки при лікуванні пацієнтів з великими дефектами нижньої щелепи та середньої зони обличчя.

Матеріали і методи

Був проведений пошук публікацій в базах PubMed, PubMed Central, Embase англійською мовою, що за своїм змістом, стосуються теми дослідження. Було знайдено 784 наукові публікації за ключовими словами: хвороби донорських зон, кісткові дефекти щелепно-лицевої ділянки, кісткова аутопластика, маломілкова кістка, гребінь клубової кістки, хірургічне лікування, стійкий больовий синдром, сповільнене загоєння, інфекційне ускладнення, порушення чутливості, порушення ходьби, естетичне порушення. Подальший відбір публікацій проведений за алгоритмом PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) (рис.1).

Критеріями включення публікацій до метааналізу були:

1. Статті, в яких наявна інформація про забір васкуляризованого кісткового аутотрансплантату з маломілкової кістки та/або гребня клубової кістки.

2. Статті, в яких проводився аналіз післяопераційних ускладнень в донорській зоні.

3. Статті, в яких *параметри аналізу* (змінні дослідження) включали: стійкий больовий синдром, сповільнене загоєння, інфекційне ускладнення, порушення чутливості, порушення ходи, наявність післяопераційного естетичного дефекту в ділянці забору кісткового матеріалу.

4. Статті, в яких був поданий цифровий аналіз результатів дослідження за відповідними параметрами.

Критеріями не включення / виключення публікацій були:

1. Статті, в яких була відсутня інформація про забір аутотрансплантату з відповідних донорських зон.

2. Статті, в яких не було аналізу післяопераційних ускладнень в донорській зоні за вище перерахованими параметрами.



Рисунок 1. Алгоритм відбору публікацій для метааналізу за PRISMA

3. Статті, в яких не було подано результатів аналізу дослідження.

Методологія метааналізу: для проведення метааналізу було відібрано дані з 16 наукових публікацій (табл. 1).

Серед них було: ретроспективних когортних досліджень з рівнем доказовості II – 12, проспективних когортних досліджень з доказовістю на рівні III – 1, аналітичних оглядів (огляд літератури) з доказовістю II – 3. Обчислення проводилися в ліцензованій програмі IBM SPSS Statistics version 30.0.0.0(172). Відповідно до вище вказаних статей та параметрів «інфекційним ускладненням» вважалось нагноєння рани в місці забору донорського клаптя. Лікування передбачало антибіотикотерапію, ревізію рани та дренування. Поняття «порушення чутливості» включало пар-

гіпо-/анестезії в місці забору трансплантата і було пов'язане з ушкодженням сенсорних гілок нервів, що відповідають за шкірну чутливість. Під «порушенням ходьби» розуміли порушення або обмеження функції ходьби в пізньому післяопераційному періоді (більше 6 тижнів), що виникали під час фізичної праці, підйому/спуску сходами, тривалому стоянні. «Естетичний дефект» оцінював рівень задоволеності пацієнтів, що пов'язаний з наявністю післяопераційного рубця.

Були сформовані вибірки результатів наукових публікацій по кожному параметру і перевірка отриманих груп на розподіл нормальності за критерієм Шапіро-Уїлка. Значення всіх вибірок перевищували порогове значення критерію 0,05, що підтвердило нормальний розподіл даних та забезпечило

Автори, рік, число спостережень (n)	Характер ускладнень донорської зони					
	Постійний більше 3 місяців	Сповільнене загоєння	Інфекційне ускладнення	Порушення чутливості	Порушення ходьби	Естетичний дефект
Діафіз малоомілкової кістки						
¹ Attia S et al., 2020 (n=68)	6%	42,6%	18%	38%	72,1%	38%
⁷ Maben D et al., 2021 (n=20)	10%	–	–	10%	50%	45%
⁹ Kearns M et al., 2018, n=31	6,5%	19%	19%	21%	41%	27%
¹⁸ Ling XF and Peng X, 2012 (n=42)	6,5%	17,4%	–	–	–	–
¹⁹ Lim CM et al., 2007 (n=66)	–	–	10,6%	18%	–	–
²⁰ Sieg P et al., 2010 (n=57)	–	21%	–	31%	8%	–
²¹ Gaskill TR et al., 2009 (n=946)	4,1%	–	7,7%	–	–	–
²² Muñoz Guerra MF et al., 2001 (n=26)	38,5 %	34,6%	–	27%	–	–
²³ Zimmermann CE et al., 2001 (n=42)	23,7%	–	–	–	13,1%	7,8%
²⁴ Anthony JP et al., 1995 (n=29)	28%	–	7%	24%	–	–
Гребінь клубової кістки						
⁹ Kearns M et al., 2018 (n=5)	8,4%	5%	5%	27%	26%	20%
¹⁰ Silber et al., 2003 (n=134)	26,1%	3,7%	7,5%	15,7%	12,7%	7,5%
¹¹ Forrest C et al., 1992 (n=78)	8,4%	4,8%	4,8%	27%	10,9%	12%
²⁵ Vakentiny V et al., 2009 (n=31)	26%	–	–	–	26%	19,4%
²⁶ Gu Y et al., 2021 (n=6)	26%	–	4%	43%	20%	–
²⁷ Ghassemi A et al., 2013 (n=54)	35%	–	3,7%	–	4%	–
²⁸ Schardt C et al., 2017 (n=27)	11,1%	–	–	–	25,9%	14,8%

можливість застосовувати параметричні критерії для оцінки результатів. Було проведено визначення середніх значень та стандартного відхилення для кожного з вказаних вище параметрів дослідження. Після цього був застосований пакет аналізу SPSS «Метааналіз» із статистичним індексом міри ефекту g Хеджеса та скоригованою середньоквадратичною помилкою.

Результати

Аналіз та статистична обробка отриманих результатів були проведені в програмі IBM SPSS Statistics version 30.0.0.0 (172). Дані всіх наукових публікацій, що були включені в дослідження були розподілені за відповідними параметрами у групи та перевірені на розподіл нормальності за критерієм Шапіро-Уїлка. Значення критерію було більшим за 0,05,

що відповідає нормальному розподілу даних в групах та дозволяє використовувати параметричні методи оцінки (табл. 1). Для кожного змінного дослідження було обчислено середнє значення та стандартне відхилення. В подальшому проведено порівняння частоти розвитку ускладнень в ділянці донорських зон, а саме гребня клубової кістки та діафіза маломомілкової кістки. (табл. 2).

Як видно з таблиці, оцінка визначених параметрів дослідження за середніми значеннями показала значну різницю у відсотковому співвідношенні розвитку хвороб донорських зон в ділянках маломомілкової кістки та гребня клубової кістки. Уповільнене загоєння спостерігалось в 6 разів частіше в ділянці забору з маломомілкової кістки. Інфекційне ускладнення, порушення ходи та утворення естетич-

Таблиця 2. Результати оцінки параметрів дослідження

Параметри оцінки ^{1, 7, 9, 10, 11, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28.}	Діафіз маломомілкової кістки		Гребінь клубової кістки	
	Розподіл на нормальність (критерій Шапіро-Уїлка)	Описова статистика	Розподіл на нормальність (критерій Шапіро-Уїлка)	Описова статистика
Постійний біль більше 3 місяців	0.51. Розподіл нормальний	Середнє значення – 15.41% Стандартне відхилення – 12.9	0.115. Розподіл нормальний	Середнє значення – 20.14% Стандартне відхилення – 10.66
Сповільнене загоєння	0.205. Розподіл нормальний	Середнє значення – 26.92% Стандартне відхилення – 11.1	0.274. Розподіл нормальний	Середнє значення – 4.5% Стандартне відхилення – 7
Інфекційне ускладнення	0.182. Розподіл нормальний	Середнє значення – 12.46% Стандартне відхилення – 5.68	0.203. Розподіл нормальний	Середнє значення – 5% Стандартне відхилення – 1.49
Порушення чутливості	1. Розподіл нормальний	Середнє значення – 24.41% Стандартне відхилення – 9.08	0.6. Розподіл нормальний	Середнє значення – 28.17% Стандартне відхилення – 11.22
Порушення ходьби	0.775. Розподіл нормальний	Середнє значення – 44.05% Стандартне відхилення – 24.42	0.17. Розподіл нормальний	Середнє значення – 17.92% Стандартне відхилення – 8.84
Естетичний дефект	0.719. Розподіл нормальний	Середнє значення – 29.45 Стандартне відхилення – 16.22	0.611. Розподіл нормальний	Середнє значення – 14.7 Стандартне відхилення – 5.22

ного дефекту спостерігалось вдвічі частіше при заборі трансплантату з малогомілкової кістки. Проте розвиток постійного болю та порушення чутливості, навпаки, більше спостерігається в ділянці гребня клубової кістки, аніж малогомілкової кістки (табл. 2, рис.2)

Для визначення достовірності виявленої різниці та встановлення значимості вибору донорської ділянки на ризик розвитку ускладнень в післяопераційному періоді за обраними параметрами оцінки було проведено метааналіз із статистичним індексом міри ефекту g Хеджеса. (таблиця 3).

Результати проведеного аналізу вказують, що малогомілкова кістка, як донорська ділянка, є більш небезпечною з огляду на частоту розвитку ускладнень ніж гребінь клубової

кістки за такими параметрами, як: інфекційне ускладнення ($p=0.04$) та порушення ходи ($p=0.04$). Різниця в частоті розвитку сповільненого загоєння є близькою до значущої статистичної різниці ($p=0.05$). Водночас різниця не є статистично значущою за такими параметрами, як стійкий больовий синдром в зоні забору кісткового аутотрансплантату ($p=0.48$), неврологічні порушення (порушення чутливості) ($p=0.58$) та розвиток естетичного дефекту в області забору донорської кістки ($p=0.12$) (табл. 3), (рис. 3, 4).

Оцінка гетерогенності та однорідності вказує, що результати вихідних досліджень не були повністю однорідними і мали статистично значиму різницю ($I^2=0.56$, $Q=11.36$, $p=0.04$), гетерогенність є помірною, але не

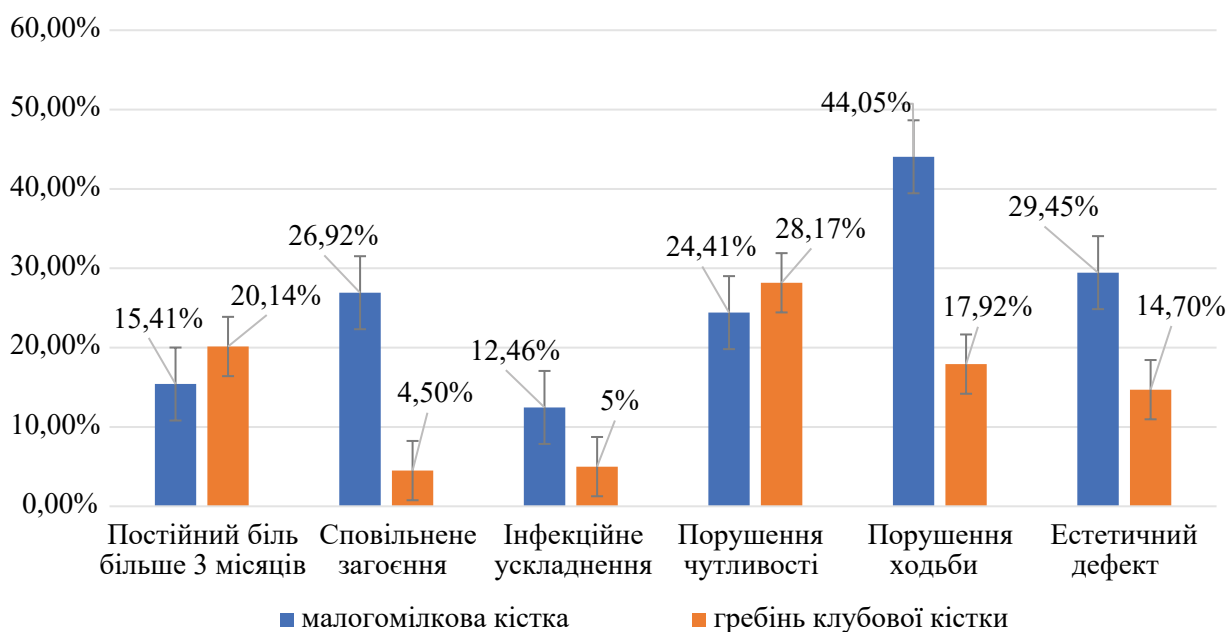


Рисунок 2. Результати оцінки параметрів дослідження в групах за середніми значеннями.

Таблиця 3. Порівняльний статистичний аналіз в групах

Параметр	g Хеджеса	Середньоквадратична похибка	p -значення	Вага (%)
Постійний біль більше 3 місяців	-0.37	0.52	0.48	21.43
Сповільнене загоєння	1.96	1.00	0.05	11.90
Інфекційне ускладнення	1.62	0.79	0.04	15.59
Порушення чутливості	-0.35	0.63	0.58	18.81
Порушення ходи	1.51	0.74	0.04	16.42
Естетичні порушення	1.22	0.77	0.12	15.85
Загально	0.78	0.44	0.08	

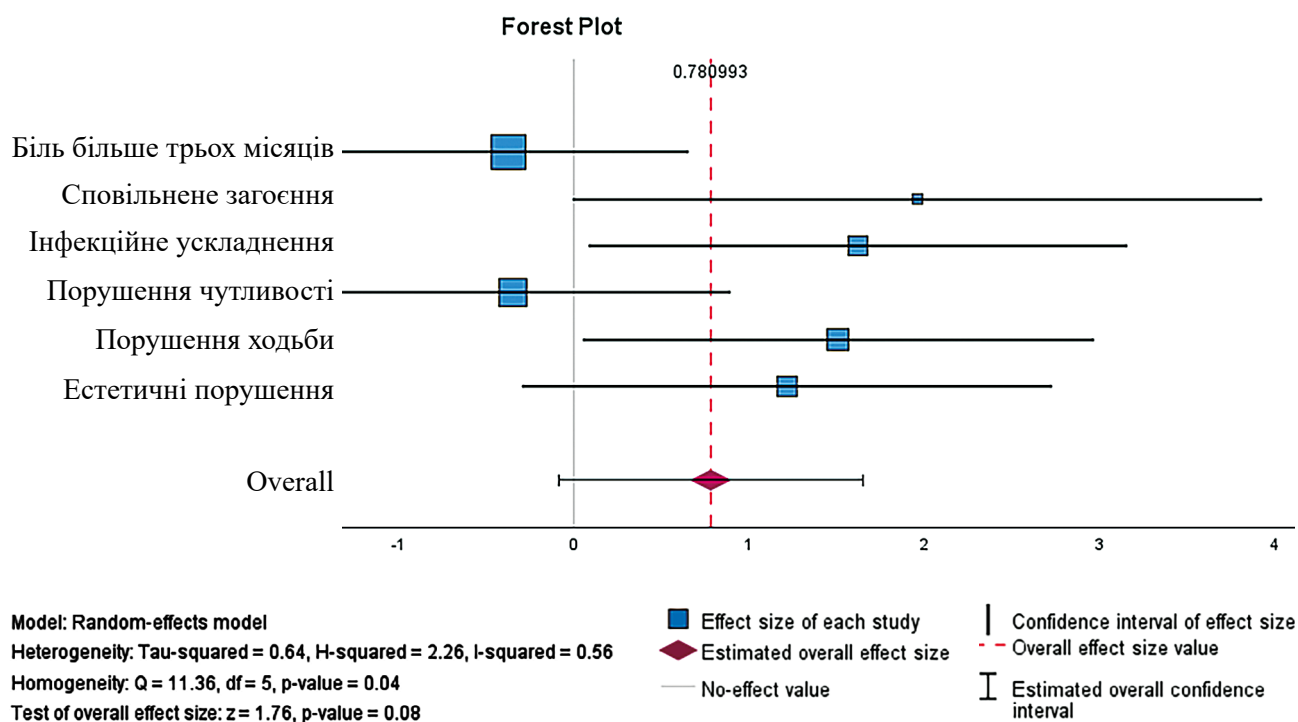


Рисунок 3. Форест-діаграма

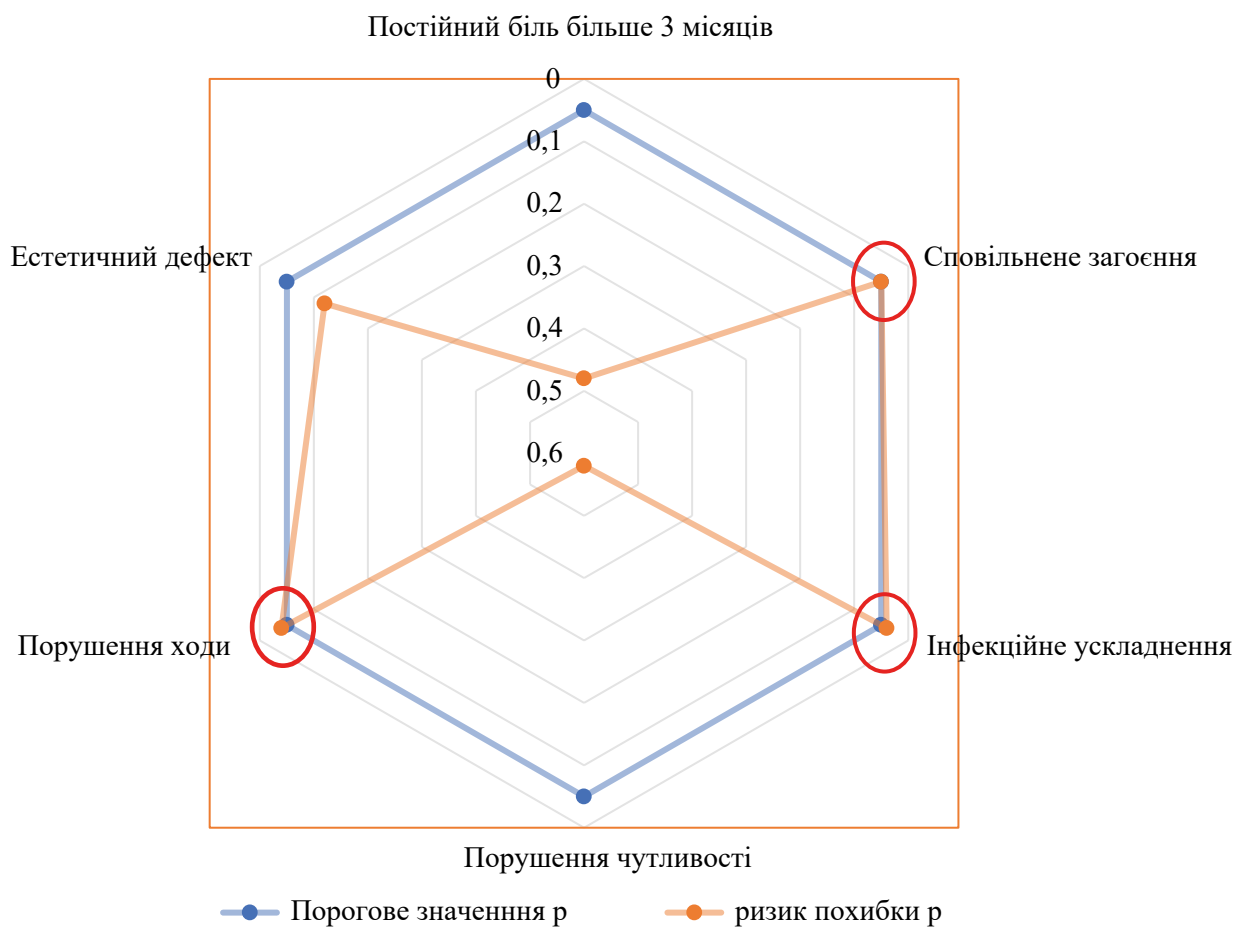


Рисунок 4. Порівняльний статистичний аналіз в групах.

критичною, що дозволяє оцінювати та проводити аналіз отриманих даних (табл.4).

Таблиця 4. Оцінка гетерогенності та однорідності

Модель	З випадковими ефектами
Гетерогенність	$\tau^2 = 64$, $H^2 = 2.26$, $I^2 = 0.56$
Однорідність	$Q=11.36$, $df=5$, $p\text{-значення} = 0.04$
Критерій загального розміру ефекту	$z = 1.76$, $p\text{-значення} = 0.08$

Воронкова діаграма (рис.5) показує незначну асиметрію вправо, що також свідчить про часткову гетерогенність вихідних даних, проте зміщення не є критичним, адже більшість точок знаходиться в середині конусу. Найбільше відхилення від отриманого результату може мати параметр «сповільнене загоєння» через значну середньоквадратичну помилку.

Дискусія

В дане дослідження було включено 16 статей, що містили інформацію про типи

ускладнень, які виникали при заборі кісткової тканини в ділянці малогомілкової кістки та гребня клубової кістки. Як вказувалося вище, серед досліджуваних параметрів були: стійкий больовий синдром; сповільнене загоєння; інфекційні ускладнення прооперованої ділянки; неврологічні порушення, переважно порушення чутливості в місці забору кісткової тканини; порушення ходи та наявність естетичного дефекту після хірургічного втручання. З анатомічної та біомеханічної точки зору, донорська ділянка малогомілкової кістки є складною зоною через її участь у формуванні надп'яtkово-гомількового суглоба, а також прикріпленні до неї зв'язкового та сухожильно-м'язевого апарата гомілки та стопи. М'язи, що беруть початок від малогомілкової кістки, забезпечують активну стабілізацію надп'яtkово-гомількового суглоба при ходьбі. Часткова або повна втрата кісткової опори латеральної групи м'язів гомілки при резекції малогомілкової кістки, пошкодження цих м'язів або їх денервація, характеризуються різним ступенем функціональних порушень, а саме: сповільненням ходи через складність втримати рівновагу, слабкістю під час ходьби, накульгуванням, больовим синд-

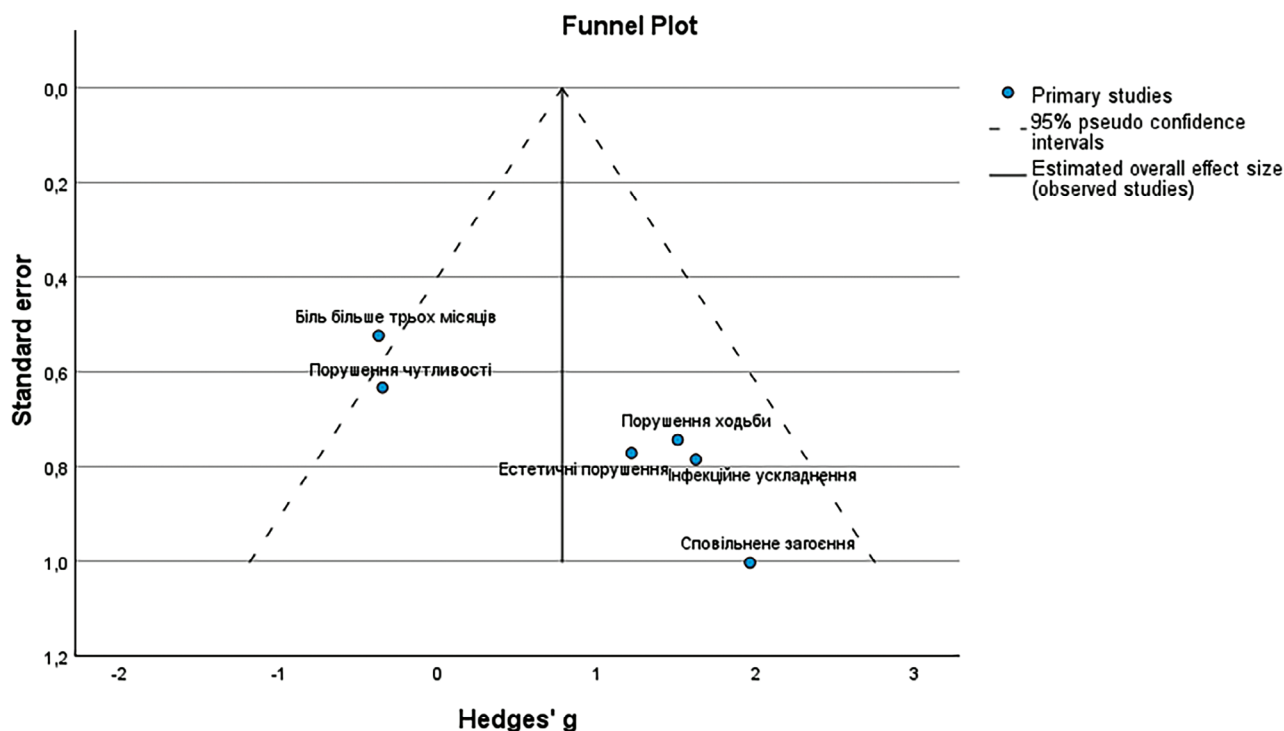


Рисунок 5. Воронкова діаграма

ромом, інверсійною нестабільністю на рівні надп'яtkового-гомiлкового суглоба та заднього відділу стопи, обмеженням амплітуди рухів надп'яtkово-гомiлкового суглоба [1].

Забір кісткового аутотрансплантату з гребеня клубової кістки характеризується суттєво меншим ризиком пошкодження судинно-нервових та м'язевих структур, що забезпечують ходьбу. Порушення ходьби, після забору аутокістки в даній анатомічній ділянці, найчастіше характеризуються як анталгічна хода в результаті тривалого больового синдрому в місці забору кісткової тканини. Крім того, розмір хірургічного доступу при заборі трансплантату з малогомілкової кістки більший, ніж з гребеня клубової кістки, що обумовлює більший естетичний післяопераційний дефект. Інфекційні ускладнення розвиваються рідше в ділянці гребеня клубової кістки завдяки значній її васкуляризації, на відміну від зони малогомілкової кістки.

Незважаючи на те, що в обраних для метааналізу статтях містилися необхідні для аналізу дані, залишається низка не врахованих факторів, що на нашу думку, істотно впливають на частоту морбідності донорської зони, розвиток ускладнень та ступінь їх вираженості. Серед цих факторів можна виділити: розмір, характер та топографію дефекту щелепно-лицевої ділянки, що впливають на вибір типу потрібного кісткового аутотрансплантату (васкуляризований або неvasкуляризований; кортикальний, спонгіозний чи змішаний; тощо). Це підтверджується в роботі Tonoli C, Vecchiaro A.H. з співавт. (2013) де було показано, що в більшості випадків для заміщення кісткових дефектів довжиною до 6 см використання неvasкуляризованих аутотрансплантатів забезпечує гарний результат [8]. Вони також вказують, що для дефектів від 6 см і більше краще використовувати васкуляризовані клапти. При цьому у обговоренні результатів дослідження, автори зауважують, що в деяких випадках «правило 6 см» може бути хибним, через особливості донорсько-реципієнтної сумісності [8]. Крім того, суттєвий вплив на розвиток «хвороби донорської ділянки» мають такі фактори, як наявність чи відсутність системних захворювань та комор-

бідних станів (цукровий діабет, остеопороз, ВМІ, кардіо-васкулярна та гематологічна патологія, тощо), шкідливих звичок (куріння) та ін. З врахуванням вказаних факторів має змінюватися вибір місця та техніки хірургічного втручання для забору кісткового матеріалу, оскільки беззаперечно травматичність доступу, об'єм трансплантату, післяопераційний кістковий та м'яко тканинний дефекти впливають на розвиток ускладнень та їх характер.

Haughey B.H. (2001), Clark J.R. (2007) також зазначили, що куріння тютюну суттєво підвищує ризик розвитку післяопераційних ускладнень при заборі кісткових аутотрансплантатів з нижніх кінцівок (зокрема малогомілкової кістки) [12, 13]. Інші автори, Bozikov K., Arnez Z.M. (2005); Vandersteen C. (2013) довели значний вплив цукрового діабету на ризик виникнення післяопераційних ускладнень [14, 15].

Як показали результати проведеного метааналізу, підвищення числа спостережень, зменшення гетерогенності вибірки та підвищення однорідності груп клінічного спостереження дозволять забезпечити вищу точність отриманих результатів. Врахування більшого числа факторів, що впливають на кінцевий результат лікування як в реципієнтній зоні, так і на наслідки забору трансплантату в донорській зоні, дозволить розробити диференційовану систему для вибору оптимального способу відновлення кісткових дефектів. Визначення та уточнення прогностичних факторів, розрахунок їх кореляції та детермінації для позитивного / негативного результату лікування у даній категорії пацієнтів є перспективою для подальшого дослідження в обраному напрямку.

Висновки

1. За даними проведеного метааналізу було встановлено, що в порівнянні з аутотрансплантатом гребеня клубової кістки, використання кісткового аутотрансплантату з малогомілкової кістки супроводжується достовірно частішим розвитком таких післяопераційних ускладнень, як інфекційне ускладнення ($p=0.04$), порушення ходи ($p=0.04$). Різниця в частоті розвитку сповільненого загоєння є близькою до значущої ($p=0.05$).

2. Значимої статистичної різниці за такими параметрами, як стійкий больовий синдром ($p=0.48$), неврологічні порушення, пов'язані з розладами чутливості в області забору кісткового матеріалу ($p=0.58$) та розвитку естетичного дефекту ($p=0.12$) не було виявлено.

Фінансування

Дане дослідження зовнішнього фінансування не отримувало.

Конфлікт інтересів

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

предметом комерційної зацікавленості чи винагороди в будь-якій формі.

Згода на публікацію

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

ORCID та внесок авторів:

[0009-0000-7907-1941](#) (A, B, C, D) Artem Omelchenko

[0000-0002-3272-4658](#) (E, F) Andrey Kopchak

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

ЛІТЕРАТУРА

1. Attia S, Diefenbach J, Schmermund D, Böttger S, Pons-Kühnemann J, Scheibelhut C, Heiss C, Howaldt HP. Donor-Site Morbidity after Fibula Transplantation in Head and Neck Tumor Patients: A Split-Leg Retrospective Study with Focus on Leg Stability and Quality of Life. *Cancers (Basel)*. 2020 Aug 8;12(8):2217. doi: 10.3390/cancers12082217. PMID: 32784461; PMCID: PMC7465780.
2. Garajei A, Kheradmand AA, Miri SR, Emami A. A retrospective study on mandibular reconstruction using iliac crest free flap. *Ann Med Surg (Lond)*. 2021 May 5;66:102354. doi: 10.1016/j.amsu.2021.102354. PMID: 34026108; PMCID: PMC8121997.
3. Knitschke M, Sonabend S, Bäcker C, Schmermund D, Böttger S, Howaldt HP, Attia S. Partial and Total Flap Failure after Fibula Free Flap in Head and Neck Reconstructive Surgery: Retrospective Analysis of 180 Flaps over 19 Years. *Cancers (Basel)*. 2021 Feb 18;13(4):865. doi: 10.3390/cancers13040865. PMID: 33670721; PMCID: PMC7922890.
4. Fang H, Liu F, Sun C, Pang P. Impact of wound closure on fibular donor-site morbidity: a meta-analysis. *BMC Surg*. 2019 Jul 5;19(1):81. doi: 10.1186/s12893-019-0545-1. PMID: 31277627; PMCID: PMC6612155.
5. Ni Y, Lu P, Yang Z, Wang W, Dai W, Qi ZZ, Duan W, Xu ZF, Sun CF, Liu F. The application of fibular free flap with flexor hallucis longus in maxilla or mandible extensive defect: a comparison study with conventional flap. *World J Surg Oncol*. 2018 Jul 23;16(1):149. doi: 10.1186/s12957-018-1450-2. PMID: 30037329; PMCID: PMC6057000.
6. Mashrah MA, Aldhohrah T, Abdelrehem A, Sakran KA, Ahmad H, Mahran H, Abu-Lohom F, Su H, Fang Y, Wang L. Survival of vascularized osseous flaps in mandibular reconstruction: A network meta-analysis. *PLoS One*. 2021 Oct 22;16(10):e0257457. doi: 10.1371/journal.pone.0257457. PMID: 34679077; PMCID: PMC8535428.
7. Maben D, Anehosur V, Kumar N. Assessment of Donor Site Morbidity Following Fibula Flap Transfer. *J Maxillofac Oral Surg*. 2021 Jun;20(2):258-263. doi: 10.1007/s12663-020-01337-8. Epub 2020 Feb 10. PMID: 33927495; PMCID: PMC8041928.
8. Tonoli C, Bechara AH, Rossanez R, Belangero WD, Livani B. Use of the vascularized iliac-crest flap in musculoskeletal lesions. *Biomed Res Int*. 2013;2013:237146. doi: 10.1155/2013/237146. Epub 2013 Oct 22. PMID: 24233062; PMCID: PMC3819878.
9. Kearns M, Ermogenous P, Myers S, Ghanem AM. Osteocutaneous flaps for head and neck reconstruction: A focused evaluation of donor site morbidity and patient reported outcome measures in different reconstruction options. *Arch Plast Surg*. 2018 Nov;45(6):495-503. doi: 10.5999/aps.2017.01592. Epub 2018 Nov 15. PMID: 30466228; PMCID: PMC6258970.
10. Silber, Jeff S. MD*; Anderson, D. Greg MD†; Daffner, Scott D. MD‡; Brislin, Brian T. MD‡; Leland, J. Martin BA§; Hilibrand, Alan S. MD‡; Vaccaro, Alexander R. MD‡; Albert, Todd J. MD‡. Donor Site Morbidity After Anterior Iliac Crest Bone Harvest for Single-Level Anterior Cervical Discectomy and Fusion. *Spine* 28(2):p 134-139, January 15, 2003.
11. Forrest C, Boyd B, Manktelow R, Zuker R, Bowen V. The free vascularised iliac crest tissue transfer: donor site complications associated with eighty-two cases. *Br J Plast Surg*. 1992 Feb-Mar;45(2):89-93. doi: 10.1016/0007-1226(92)90163-r. PMID: 1562853.

12. Haughey BH, Wilson E, Kluwe L, Piccirillo J, Fredrickson J, Sessions D, Spector G. Free flap reconstruction of the head and neck: analysis of 241 cases. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001 Jul;125(1):10-7. doi: 10.1067/mhn.2001.116788. PMID: 11458207.
13. Clark JR, McCluskey SA, Hall F, Lipa J, Neligan P, Brown D, Irish J, Gullane P, Gilbert R. Predictors of morbidity following free flap reconstruction for cancer of the head and neck. *Head Neck*. 2007 Dec;29(12):1090-101. doi: 10.1002/hed.20639. PMID: 17563889.
14. Vandersteen C, Dassonville O, Chamorey E, Poissonnet G, Nao EE, Pierre CS, Leyssale A, Peyrade F, Falewee MN, Sudaka A, Haudebourg J, Demard F, Santini J, Bozec A. Impact of patient comorbidities on head and neck microvascular reconstruction. A report on 423 cases. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2013 May;270(5):1741-6. doi: 10.1007/s00405-012-2224-z. Epub 2012 Oct 19. PMID: 23081673.
15. Bozikov K, Arnez ZM. Factors predicting free flap complications in head and neck reconstruction. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2006;59(7):737-42. doi: 10.1016/j.bjps.2005.11.013. Epub 2006 Feb 21. PMID: 16782570.
16. Verhelst PJ, Dons F, Van Bever PJ, Schoenaers J, Nanhekan L, Politis C. Fibula Free Flap in Head and Neck Reconstruction: Identifying Risk Factors for Flap Failure and Analysis of Postoperative Complications in a Low Volume Setting. *Craniofacial Trauma Reconstr*. 2019 Sep;12(3):183-192. doi: 10.1055/s-0038-1651515. Epub 2018 Jun 5. PMID: 31428242; PMCID: PMC6697474.
17. Біостатистика : підручник / [Грузєва Т. С., Лехан В. М., Огнєв В. А. та ін.] ; за заг. ред. Грузєвої Т. С. – Вінниця : Нова Книга, 2020. – 384 с. ISBN 978-966-382-857-2/.
18. Ling XF, Peng X. What is the price to pay for a free fibula flap? A systematic review of donor-site morbidity following free fibula flap surgery. *Plast Reconstr Surg*. 2012 Mar;129(3):657-674. doi: 10.1097/PRS.0b013e3182402d9a. PMID: 22090247.
19. Lim CM, Lim J, Loh KS, Tan LK. Early experience in free tissue transfer in the reconstruction of head and neck defects. *Singapore Med J*. 2007 Jul;48(7):652-5. PMID: 17609828.
20. Sieg P, Taner C, Hakim SG, Jacobsen HC. Long-term evaluation of donor site morbidity after free fibula transfer. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2010 Jun;48(4):267-70. doi: 10.1016/j.bjoms.2009.07.019. Epub 2009 Aug 27. PMID: 19716215.
21. Gaskill TR, Urbaniak JR, Aldridge JM 3rd. Free vascularized fibular transfer for femoral head osteonecrosis: donor and graft site morbidity. *J Bone Joint Surg Am*. 2009 Aug;91(8):1861-7. doi: 10.2106/JBJS.H.01105. PMID: 19651942.
22. Muñoz Guerra MF, Gías LN, Rodríguez Campo FJ, Díaz González FJ. Vascularized free fibular flap for mandibular reconstruction: a report of 26 cases. *J Oral Maxillofac Surg*. 2001 Feb;59(2):140-4. doi: 10.1053/joms.2001.20482. PMID: 11213981.
23. Zimmermann CE, Börner BI, Hasse A, Sieg P. Donor site morbidity after microvascular fibula transfer. *Clin Oral Investig*. 2001 Dec;5(4):214-9. doi: 10.1007/s00784-001-0140-5. PMID: 11800433.
24. Anthony JP, Rawnsley JD, Benhaim P, Ritter EF, Sadowsky SH, Singer MI. Donor leg morbidity and function after fibula free flap mandible reconstruction. *Plast Reconstr Surg*. 1995 Jul;96(1):146-52. doi: 10.1097/00006534-199507000-00022. PMID: 7604094.
25. Valentini V, Gennaro P, Aboh IV, Longo G, Mitro V, Ialongo C. Iliac crest flap: donor site morbidity. *J Craniofac Surg*. 2009 Jul;20(4):1052-5. doi: 10.1097/scs.0b013e3181abb21d. PMID: 19634214.
26. Gu Y, Ma H, Shujaat S, Orhan K, Coucke W, Amoli MS, Bila M, Politis C, Jacobs R. Donor- and recipient-site morbidity of vascularized fibular and iliac flaps for mandibular reconstruction: A systematic review and meta-analysis. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2021 Jul;74(7):1470-1479. doi: 10.1016/j.bjps.2021.03.055. Epub 2021 Mar 30. PMID: 33903068.
27. Ghassemi A, Ghassemi M, Modabber A, Knobe M, Fritz U, Riediger D, Gerressen M. Functional long-term results after the harvest of vascularised iliac bone grafts bicortically with the anterior superior iliac spine included. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2013 Jun;51(4):e47-50. doi: 10.1016/j.bjoms.2012.04.257. Epub 2012 Jun 5. PMID: 22677214.
28. Schardt C, Schmid A, Bodem J, Krisam J, Hoffmann J, Mertens C. Donor site morbidity and quality of life after microvascular head and neck reconstruction with free fibula and deep-circumflex iliac artery flaps. *J Craniofacial Surg*. 2017 Feb;45(2):304-311. doi: 10.1016/j.jcms.2016.11.014. Epub 2016 Nov 30. PMID: 28007392.

Donor-site morbidity after using bone autoplasmic in reconstructive maxillofacial surgery. Meta-analysis

Artem Omelchenko¹, Andrey Kopchak²

¹ Student, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

² MD, PhD, Professor of Department of maxillo-facial surgery and innovative dentistry of Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Corresponding Author:

Artem Omelchenko

+380994154837

a.t.omelchenko@gmail.com

Annotation: the problem of donor-site diseases is an integral and important aspect of reconstructive surgical treatment using autografts. In maxillofacial surgery, autografts from the fibula and iliac crest are widely used to replace large defects of the lower and upper jaws. This approach to restoring lost bone structures is currently the “gold standard” due to the fact that bone autografts have the lowest risk of rejection compared to other options for bone grafting and provide the best anatomical and functional results in the long-term postoperative period. Donor site diseases are divided into early and late, they affect the quality of life of patients, limit their ability to work and sometimes require long-term rehabilitation. The aim of this study was to study the structure and conduct a comparative analysis of data (meta-analysis) on complications that occur in the area of bone cortical-spongy autografts harvesting (donor-site diseases) from the iliac crest and fibular diaphysis in the treatment of patients with bone defects of the maxillofacial region. The meta-analysis used materials from the electronic databases PubMed, PubMed Central and Embase. Statistical analysis and calculations were performed in the IBM SPSS Statistics version 30.0.0.0(172) program. After processing 784 sources according to the PRISMA algorithm (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses), the study included 16 scientific publications that contained information on the types of complications that occurred during bone tissue harvesting in the area of the fibular diaphysis and iliac crest. According to the results of the meta-analysis, the fibular bone, as a donor site, is more dangerous in terms of the frequency of development of donor-site disease than the iliac crest according to such parameters as: infectious complications ($p=0.04$), gait disorders ($p=0.04$). The difference according to such a parameter as delayed healing is close to significant ($p=0.05$). The difference is not statistically significant according to such parameters as persistent pain syndrome ($p=0.48$), neurological disorders (sensitvity disorders) in the area of donor bone harvesting ($p=0.58$) and the development of an aesthetic defect ($p=0.12$). Therefore, bone autoplasmic, the source of which is the iliac crest, compared to the fibular shaft, is accompanied by a significantly lower risk of developing such donor-site disease as infectious complications and gait disorders. The difference in the development of complications such as delayed healing is close to significant.

Keywords: [Transplant Donor Site](#), [Ilium](#), [Fibula](#), [Oral Surgical Procedures](#), [Transplantation](#), [Autologous](#), [Postoperative Complications](#), [Mandible](#), [Maxilla](#), [Face](#), [Wound Healing](#), [Pain](#).



Copyright: © 2025 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/>).

PEDIATRICS / ПЕДІАТРІЯ

UDC: 614.715:616-036.88-053.2/.4

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.2\(154\).2025.144-151](https://doi.org/10.32345/USMYJ.2(154).2025.144-151)

Received: February 05, 2025

Accepted: April 09, 2025

**Impact of air pollution by particulate matter (PM₁₀, PM_{2.5})
on the development of somatic pathologies
in children (literature review)**

Polina Yaryfa, Ievgeniia Burlaka

Department of Pediatrics №4, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Corresponding Author:

Polina Yaryfa

+380504411188

pollardesign@gmail.com

Abstract: according to the World Health Organization (WHO), 4.2 million deaths annually are associated with air pollution. Air pollution is the second leading risk factor for mortality among children under the age of five, responsible for an additional 700,000 deaths (15 % of all mortality) worldwide. Therefore, the aim of this study is to analyze literature data, international and domestic regulatory and methodological documents, and information sources to determine the main aspects of the particulate matter impact (in particular PM₁₀ and PM_{2.5}) on the development of children's somatic pathologies. The greatest concern of scientists and health experts is caused by emissions of particulate matter (PM₁₀, PM_{2.5}), which causes 10 % of social health losses in Ukraine, resulting in 43,000 premature deaths. Children are particularly adversely affected due to their greater physical activity, immature immune system, underdeveloped respiratory system, and metabolism, which leads to increased lung ventilation and absorption of large volumes of polluted air. The analysis revealed that exposure to PM₁₀, PM_{2.5} can lead to children's psychological complications, autism, and retinopathy; affecting the course of pregnancy and childbirth (spontaneous miscarriages and stillbirths), causing children to develop health problems in the future. It can also increase the prevalence of bronchial asthma, respiratory infections, including acute lower respiratory tract infections, pneumonia, upper respiratory tract infections, and otitis media; and in the future, cardiovascular diseases. At the same time, existing research suggests that allergies, including allergic rhinitis, eczema, and conjunctivitis, are exacerbated and increase in children. Thus, based on the analyzed epidemiological and clinical studies, it is possible to assert a direct and reliable link between exposure to PM₁₀ and PM_{2.5} air pollution and an increase in the number of pulmonary diseases among children (in particular, bronchial asthma and pneumonia). Particular attention is drawn to studies on the increased risk of morbidity and progression of type 2 diabetes among children, including the search for causes and mechanisms of its occurrence. The above calls for in-depth epidemiological research, which is limited in Ukraine.

Keywords: [Air Pollution](#); [Particulate Matter](#) (PM₁₀, PM_{2.5}); [Ventilation](#); [Pulmonary Diseases](#); [Morbidity](#); impact of air pollution on children's health, somatic pathologies, mortality.

Introduction

Air pollution is currently one of the most significant medical and environmental issues, resulting in social losses, including diseases and deaths, among both adults and children.

According to the World Health Organization (WHO), its impact on human health is associated with 4.2 million premature deaths per year, with 4 % of cases being lung cancer, 14 % acute lower respiratory infections (including pneumonia), 14 % chronic obstructive pulmonary disease, 68 % stroke, and ischaemic heart disease [1], [2]. At the same time, air pollution is the second leading risk factor for death among children under the age of five [3].

An analysis of statistical data shows that in general, morbidity and mortality from non-communicable diseases (NCDs; in particular, circulatory and respiratory systems) and their prevalence among the population of Ukraine have increased in recent decades and are almost twice as high for women and 2.3 times higher for men than in Europe [4]. According to the «Global Burden of Disease» study, about 10 % of the social costs of the health of Ukrainians are associated with air pollution, which causes about 43,000 premature deaths and almost one million disability-adjusted life years (DALY) [5]. According to the State Hydrometeorological Service of Ukraine (SHS), high levels of air pollution in the country are caused by high exposures to nitrogen dioxide, formaldehyde, phenol and partially total suspended matter, carbon monoxide, hydrogen fluoride [6]. At the same time, in 2021, the average annual exposure to atmospheric particulate matter with a diameter $<2.5\ \mu\text{m}$ ($\text{PM}_{2.5}$) was $18.5\ \mu\text{g}/\text{m}^3$ (exceeding the WHO recommended standards by 3.7 times), ranking the 56th highest in the world, despite a downward trend in 2023 to $8.6\ \mu\text{g}/\text{m}^3$ (by 1.7 times) due to a significant decline in industrial production as a result of the war [7], [8].

Unfortunately, the assessments conducted are generalised and do not provide an understanding of the impact of air pollution on children's health (including the development of somatic pathologies), which makes this study relevant.

Aim

The aim of this study is to analyze literature, international and domestic regulatory and methodological documents, and other sources of scientific information to determine the key aspects of how particulate matter (specifically PM_{10} and $\text{PM}_{2.5}$) impacts the development of somatic pathologies in children.

Materials and Methods

A review of regulatory and methodological recommendations, reports and scientific publications indexed in international scientometric databases was conducted using empirical and bibliographic methods of analysis. The data and information on levels of air pollution and somatic pathologies in children in the world, Europe, and Ukraine were taken from the official (state) websites of the Ministry of Health, SHS, WHO, international and scientific publications, reports, and databases of HEI (Health Effects Institute), IHME (Institute for Health Metrics and Evaluation), UNICEF, and EEA (European Environment Agency).

Review and discussion

In today's realities, the greatest concern among scientists and health experts is the emission of particulate matter (PM_{10} , $\text{PM}_{2.5}$), which is the sixth largest risk factor for negative impact on public health [9], [10]. It has been established that about 30 million Europeans live in areas where PM_{10} and $\text{PM}_{2.5}$ concentrations are at least four times higher than the WHO recommendations [11]. Ukraine is one of the countries most affected by air pollution in Europe [12], [13].

The main sources of total anthropogenic emissions of primary particulate matter (PM_{10} and $\text{PM}_{2.5}$) into the air are fuel combustion at various facilities (40-55 %); industrial processes (15-30 %) and motor vehicles (10-25 %) [14]. Their emissions can also be established by natural sources, namely as a result of dust storms, wildfires, weathering, decomposition of living organisms, etc. As for the processes of PM_{10} and $\text{PM}_{2.5}$ intake and formation, they can be directly emitted into the atmosphere or formed in the atmosphere from gaseous precursors (in particular, non-methane volatile organic compounds, nitrogen oxides, sulfur dioxide, etc.). The most important characteristics of PM are their

linear size and content (exposure) in ambient air [16]. According to EN 481, PM is divided into three fractions: «Inhalable» fraction – particles ($< 100 \mu\text{m}$) that enter the body through the nose and mouth, where they are deposited; «Thoracic» fraction – particles ($< 10 \mu\text{m}$) that pass beyond the larynx but do not penetrate the bronchi; «Respirable» fraction – particles ($< 4 \mu\text{m}$) that easily penetrate the lungs and settle in the alveoli due to Brownian motion [17]. The greatest impact on human health belongs to the «Respirable» fraction, which, bypassing the alveolar-capillary barrier, dissolves in mucus and, being absorbed through the mucosal epithelium, can enter the blood, intercellular fluid, and lymph. At the same time, insoluble particles that enter the alveoli settle on the walls of the airways. If they have not been neutralized by macrophages, they penetrate the biological membrane and are carried by the blood and lymph flow to various organs and tissues, forming dust accumulations in the liver, kidneys, and other organs [16].

Air pollution has a more adverse effect on children due to their immature immune system, underdeveloped respiratory system, and metabolism. As a result, their defense mechanisms against hazardous pollutants do not work as well as those of adults. Children spend most of their leisure time outdoors, are physically active, and tend to breathe through their mouths, which leads to an increase in the intensity of lung ventilation, thereby absorbing a large volume of air and increasing the concentration of air pollutants in it (Fig. 1) [18], [19], [20].

According to HEI, IHME, and UNICEF («State of Global Air /2024»), 700,000 deaths of children under 5 years old are associated with air pollution, which is 15 % of all deaths and indicates almost 2,000 children dying due to severe health effects caused by air pollution [3].

Numerous epidemiological studies have shown that long-term exposure to air pollution leads to children's psychological complications,

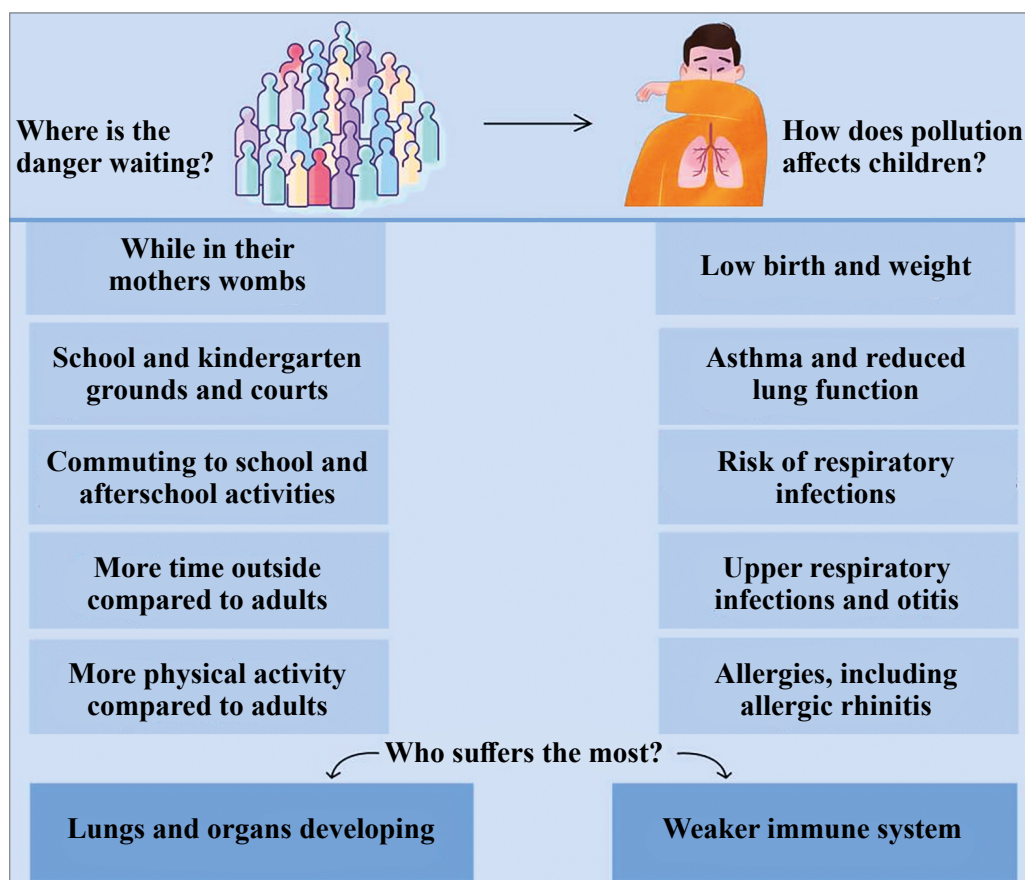


Figure 1. Infographic on the ways and impact of air pollution on children's health [the figure is created by the author].

autism, retinopathy, fetal growth, and low birth weight [21].

Systematic reviews and meta-analyses have also found evidence of an association between pulmonary disease and adverse birth outcomes, including low birth weight, preterm birth, stillbirth, and low birth weight for gestational age (a condition known as «small for gestational age» or SGA) [22].

The above is confirmed by the EEA data, which shows that pregnant women exposed to high inhalation exposures to pollutants before birth had an increased risk of preterm birth and low birth weight during pregnancy. At the same time, Grippo et al. 2018; Zhang et al. 2021; Zhu et al. 2022 also associate an increased risk of spontaneous miscarriage and stillbirth with exposure to particulate matter [20]. In addition, a meta-analysis indicates a positive association between prenatal exposure to air pollution (PM₁₀, PM_{2.5}, nitrogen dioxide, and ozone) and the risk of autism spectrum disorder in children [23]. In later life, the above could increase the risk of various health problems for children.

After birth, polluted air also increases the risk of adverse health outcomes for children and adolescents, increasing the risk of respiratory infections, including acute lower respiratory tract infections, pneumonia, upper respiratory tract infections and otitis media (ear infections), and cardiovascular disease (in the future) [20].

Studies of Y.G. Antipkin and O.P. Volosovets indicate a direct relationship between the impact of emissions on the incidence and prevalence of pulmonary diseases among children (especially those aged 0-6 and 15-17 years inclusive) and the prevalence of bronchial asthma and diabetes in all age groups. At the same time, the environmental determinants of children's pulmonary diseases development, in particular bronchial asthma, can significantly burden and complicate the course of COVID-19 [24].

Today, asthma affects more than 9 % of children in the EU, and the risk of development and symptoms (from mild to very severe, even life-threatening) are linked to polluted air prolonged exposure (in particular PM₁₀ and PM_{2.5}), as proven by epidemiological and clinical studies [20]. This is also confirmed by a team of

scientists led by Gehring Uet al. who report an increased lifetime risk of children with asthma up to the age of almost 20 exposed to air pollution at an early age [25]. In addition, short-term increases in air pollution levels increase the risk of asthma hospitalization and emergency department visits for children [20].

According to the research conducted by Deng et al., a relationship was established between the development of bronchial asthma and allergic rhinitis for children whose mothers were exposed to polluted air during pregnancy. This is explained by various epigenetic mechanisms (DNA methylation), where various pollutants play an important role in the development of allergic diseases [26]. This is also evidenced by the research data presented in the publications of the US EPA, EEA, and UNICEF, which state that exacerbation and increased development of allergies, including allergic rhinitis (runny nose), eczema, and conjunctivitis (itchy eyes) for children caused by short-term exposure to polluted air [20], [3].

Scientists are also concerned about the impact of air pollution on pneumonia, which causes 22 % of all child deaths between the ages of 1 and 5. A study conducted by Stanford University showed that the incidence of pneumonia among children under 5 years of age increases by 3.2 % with each 10 µg/m³ increase in PM_{2.5} concentration. This difference equates to more than 200,000 additional cases of childhood pneumonia in Bangladesh each year and almost two million additional cases in South Asia. These increases are about twice as large as previous similar estimates of hospital admissions for pneumonia associated with increases in PM_{2.5} and almost 10 times higher than estimates for outpatient visits [27].

At the same time, epidemiological studies have shown that exposure to PM_{2.5}, PM₁₀, and NO₂ air pollution can contribute to an increased risk of morbidity and progression of type 2 diabetes among children. This association may be more pronounced in overweight and obese children. The precise mechanism by which air pollution increases the incidence of type 2 diabetes remains to be determined. Possible mechanisms include systemic inflammation, oxidative stress,

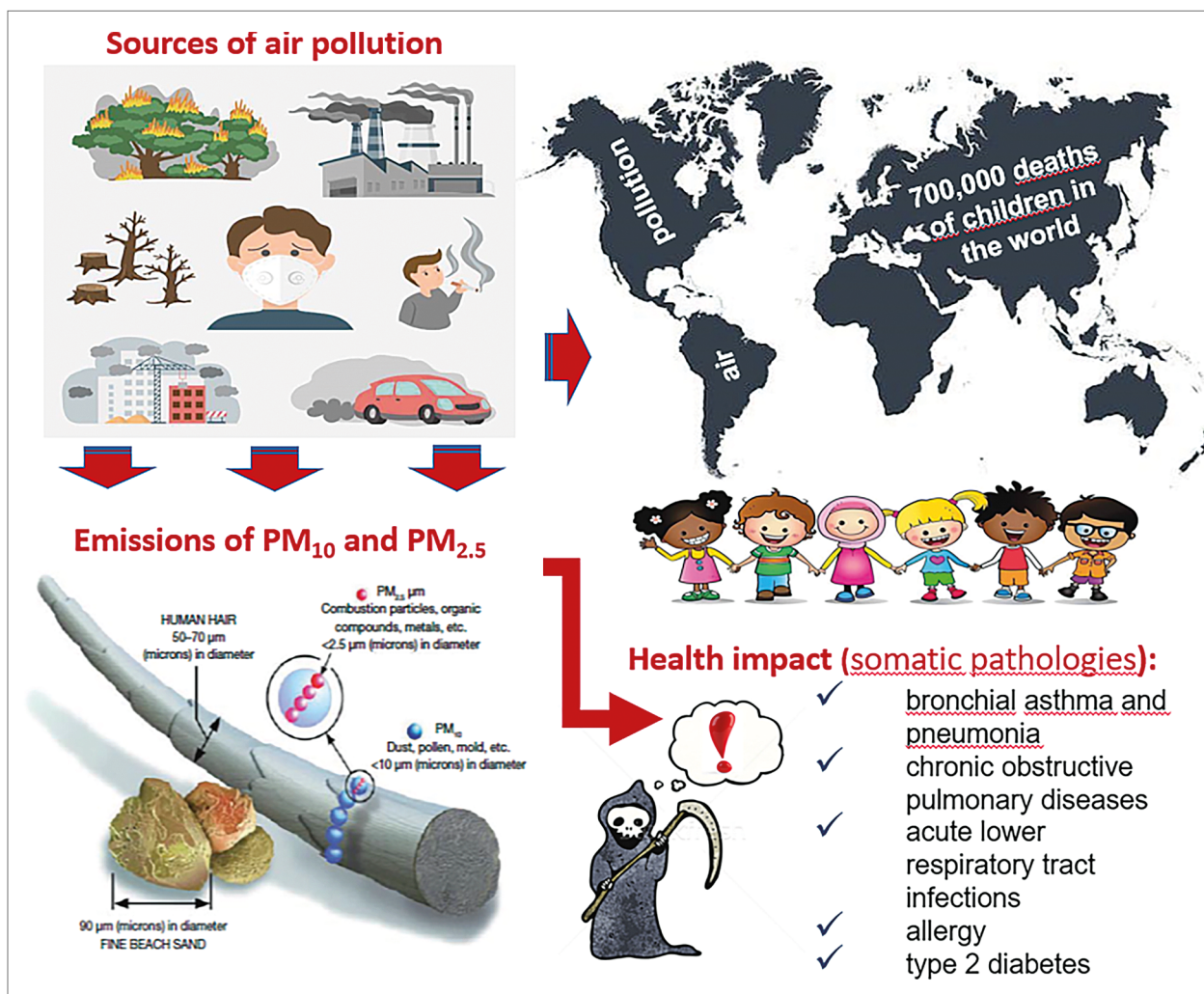


Figure 2. Impact of particulate matter (PM_{10} and $PM_{2.5}$) on the development of somatic pathologies in children [the figure is created by the author].

endoplasmic reticulum stress, mitochondrial dysfunction, and epigenetic changes [28, 29, 30].

Analyzing the above, atmospheric air pollution by PM_{10} and $PM_{2.5}$ from industrial enterprises and vehicles emissions, due to their microscopic nature and ability to penetrate the blood and lymph, leads to irreversible losses and morbidity in the child population (Fig. 2).

This, in turn, requires thorough epidemiological studies (including the search for biomarkers) to establish reliable links between the impact of air pollution and children's health to find the causes and mechanisms of their occurrence and preserve the health of future generations.

Conclusions

1. It has been determined that air pollution is the second risk factor for death among children under the age of five. Children are

particularly vulnerable due to their higher levels of physical activity, an immature immune system, and underdeveloped respiratory system and metabolism, which result in increased lung ventilation and absorption of larger volumes of polluted air.

2. It was found that exposure to PM_{10} , $PM_{2.5}$ can lead to children's psychological complications, autism, and retinopathy; affect pregnancy and childbirth, provoking future health problems; increase the risk of bronchial asthma, respiratory infections, including acute lower respiratory tract infections, pneumonia, upper respiratory tract infections and otitis media (ear infections), allergic and cardiovascular diseases (in the future).

3. The above proves the urgency of conducting epidemiological studies to establish the relationship between the impact of air pollution (in parti-

cular, PM₁₀, PM_{2.5}) and children's health to prevent social losses that may be caused to the state as a result of premature deaths and morbidity soon.

Funding

This study received no external funding.

Conflict of interest

There are no conflicts of interest in the presented work.

Consent to publication

All authors have read and approved the final

version of the manuscript. All authors have agreed to publish this manuscript.

ORCID ID and authors contribution

[0009-0002-8373-0641](https://orcid.org/0009-0002-8373-0641) (A, B, D, E, F) Polina Yaryfa

[0000-0001-6043-7325](https://orcid.org/0000-0001-6043-7325) (E, F) Ievgeniia Burlaka

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

1. World Health Organization. Ambient (outdoor) air pollution [Internet]. Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ambient-\(outdoor\)-air-quality-and-health](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ambient-(outdoor)-air-quality-and-health). [Accessed 2024 Nov 23].
2. World Health Organization. Ambient air pollution: Health impacts [Internet]. Available from: <https://www.who.int/news/item/02-05-2018-9-out-of-10-people-worldwide-breathe-polluted-air-but-more-countries-are-taking-action>. [Accessed 2024 Oct 2].
3. UNICEF. Spotlight Risk. Air pollution [Internet]. Available from: <https://ceh.unicef.org/spotlight-risk/air-pollution>. [Accessed 2024 Oct 10].
4. Курило І.О., Грузева Т.С., Пономаренко В.М., та ін. Аналітичний звіт з неінфекційних захворювань: бар'єри та можливості системи охорони здоров'я в Україні. Київ: Інститут демографії та соціальних досліджень імені М.В. Птухи НАН України; 2022. Available from: https://idss.org.ua/arhiv/Аналітичний%20звіт%20з%20НІЗ-web_Kurylo.pdf [Accessed 2024 Oct 20].
5. Health impacts and social costs associated with air pollution in larger urban areas of Ukraine. Final report [Internet]. Available from: file:///C:/Users/Acer-PC/Downloads/Health%20impacts%20and%20social%20costs%20associated%20with%20air%20pollution%20in%20larger%20urban%20areas%20of%20Ukraine%20(ENG)-1.pdf. [Accessed 2024 Oct 27].
6. Центральна геофізична обсерваторія імені Бориса Срезневського. Огляд стану забруднення в Україні, випуск 1, 2023. Київ: ЦГО Срезневського; 2023. Available from: <http://cgo-sreznevskiy.kyiv.ua/images/oglyad-stanu-zabrudnennya-1-2023.pdf> [Accessed 2024 Oct 20].
7. IQAir. 2021 World Air Quality Report. IQAir; 2022. Available from: <https://www.iqair.com/dl/pdf-reports/world-air-quality-report-2021-en.pdf> [Accessed 2024 Oct 22].
8. IQAir. 2023 World Air Quality Report. IQAir; 2024. Available from: https://www.iqair.com/dl/2023_World_Air_Quality_Report.pdf [Accessed 2024 Oct 22].
9. World Health Organization Regional Office for Europe. Review of evidence on health aspects of air pollution – REVIHAAP: technical report. Copenhagen: WHO; 2013. 302 p.
10. World Health Organization. Noncommunicable diseases and air pollution [Internet]. Available from: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/346416/WHO-EURO-2019-3641-43400-60937-eng.pdf?sequence=1> [Accessed 2024 Sep 12].
11. The Guardian. Revealed: almost everyone in Europe is breathing toxic air [Internet]. Available from: <https://www.theguardian.com/environment/2023/sep/20/revealed-almost-everyone-in-europe-breathing-toxic-air>. [Accessed 2024 Nov 5].
12. Turos OI, Petrosian AA, Maremukha TP, Morhulova VV, Brezitska NV, Kobzarenko IV, Tsarenok TV. Assessment of ambient air pollution by particulate matter (PM₁₀, PM_{2.5}) and risk for human health caused by war actions. Wiad Lek. 2023;76(4):738-44. doi: 10.36740/WLek202304106. PMID: 37226609. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37226609/>. [Accessed 2024 Nov 7].
13. Turos OI, Petrosian AA, Maremukha TP, Morhulova VV, Grabovets DM, Brezitska NV, Tsarenok TV. Long-term trends (compared to the pre-war period) and public health impact of surface ozone in Ukraine. Wiad Lek. 2024;77(4):703-9.
14. Ярифа ПС. Забруднення атмосферного повітря твердими частками пилу (PM₁₀, PM_{2.5}) та озonom, пов'язане з воєнними діями на території міста Києва: науково-дослідницька робота. Київ: КЗПО «Київська Мала академія наук учнівської молоді»; 2023. 45 с.
15. Петросян АА, Маремуха ТП, Ярифа ПС, Царенко ТВ. Забруднення атмосферного повітря твердими частками пилу (PM₁₀, PM_{2.5}) та озonom, пов'язане з воєнними діями на території міста Києва. Зб. мат. V Міжнародної науково-практичної конференції «Лісівнича освіта і наука: стан, проблеми та перспективи розвитку» (21 березня 2023 р.). Малин: Вид-во МФК; 2023. С. 184-7.

16. Давиденко ГМ. Гігієнічна оцінка небезпеки здоров'ю населення від забруднення атмосферного повітря зваженими частками пилу: автореф. дис. ... канд. біол. наук: 14.02.01. Київ: ДУ «ІГЗ НАМНУ»; 2017. 21 с.
17. European Committee for Standardization (CEN). Workplace atmospheres – size fraction definitions for measurement of airborne particles (Report No. BS EN481:1993). London: CEN, British Standards Institute; 1993.
18. UNICEF. Breathless beginnings. The alarming impact of air pollution on children in Europe and Central Asia [Internet]. Available from: <https://www.unicef.org/eca/ru/%D0%9E%D1%82%D1%87%D0%B5%D1%82%D1%8B/%D0%B0%D0%BD%D0%B0%D0%BB%D0%B8%D1%82%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%B0%D1%8F-%D0%B7%D0%B0%D0%BF%D0%B8%D1%81%D0%BA%D0%B0>. [Accessed 2024 Nov 20].
19. Frye RE, Cakir J, Rose S, et al. Prenatal air pollution influences neurodevelopment and behavior in autism spectrum disorder by modulating mitochondrial physiology. *Mol Psychiatry*. 2021;26:1561-77.
20. European Environment Agency. Air pollution and children's health [Internet]. Available from: <https://www.eea.europa.eu/publications/air-pollution-and-childrens-health>. [Accessed 2024 Nov 22].
21. Lee JT. Review of epidemiological studies on air pollution and health effects in children. *Clin Exp Pediatr*. 2021;64(1):3-11.
22. Schraufnagel DE. The health effects of ultrafine particles. *Exp Mol Med*. 2020;52:311-7.
23. Pecoraro L, Dalle Carbonare L, De Franceschi L, et al. Climate change, air pollution, and increase of respiratory allergies: just a coincidence or something more? *Epidemiol Prev*. 2020;44(5-6):405-9.
24. Антипкін ЮГ, Волосовець ОП. Забруднення повітря та стан здоров'я дитячого населення України. *Український журнал перинатології і педіатрії*. 2020;3(83):38 с.
25. Gehring U, et al. Air pollution and the development of asthma from birth until young adulthood. *Eur Respir J*. 2020;56:2000147.
26. Deng Q, Lu C, Li Y, et al. Exposure to outdoor air pollution during trimesters of pregnancy and childhood asthma, allergic rhinitis, and eczema. *Environ Res*. 2016;150:119-27.
27. Stanford University. Stanford-led research underscores pollution's impact on child health [Internet]. Available from: <https://news.stanford.edu/stories/2021/10/pollutions-impact-child-health>. [Accessed 2024 Nov 22].
28. Kim JH. Ambient air pollution and pediatric diabetes. *Clin Exp Pediatr*. 2021;64(10):523-34. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8498013/>. [Accessed 2024 Nov 25].
29. Liu F, Chen G, Huo W, et al. Associations between long-term exposure to ambient air pollution and risk of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Environ Pollut*. 2019; 252 (Pt B):1235-45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31252121/>. [Accessed 2024 Nov 26].
30. Alderete TL, Habre R, Toledo-Corral CM, et al. Longitudinal associations between ambient air pollution with insulin sensitivity, beta-cell function, and adiposity in Los Angeles Latino children. *Diabetes*. 2017;66:1789-96. doi: 10.2337/db16-1416.

Вплив забруднення атмосферного повітря твердими частками пилу (PM₁₀ та PM_{2.5}) на розвиток соматичних патологій у дітей

Поліна Ярифа, Євгенія Бурлака

Кафедра педіатрії №4, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця,
Київ, Україна.

Corresponding Author:

Polina Yaryfa

+380504411188

pollardesign@gmail.com

Анотація: за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) із забрудненням атмосферного повітря пов'язують 4,2 млн смертей на рік. Водночас його забруднення є другим фактором ризику смертності серед дітей у віці до п'яти років, що є причиною 700000 (15 % від усіх випадків) додаткових смертей у світі. Тому метою даного дослідження є

аналіз літературних даних, міжнародних і вітчизняних нормативно-методичних документів та інформаційних джерел для визначення ключових аспектів впливу твердих часток пилу (зокрема PM_{10} та $PM_{2.5}$) на розвиток соматичних патологій у дітей. Найбільшого занепокоєння у науковців та експертів в галузі охорони здоров'я викликають саме викиди твердих часток пилу (PM_{10} , $PM_{2.5}$), що є причиною 10 % соціальних втрат здоров'я українців, призводячи до 43 000 передчасних смертей. Особливо несприятливо їх вплив позначається на дітях через їх більшу фізичну активність, незрілу імунну систему, недостатньо розвинену систему легень та обмін речовин, що спричинює збільшення інтенсивності вентиляції легень та поглинання великого об'єму забрудненого повітря. У ході проведеного аналізу виявлено, що вплив PM_{10} , $PM_{2.5}$ може призводити до психологічних ускладнень у дітей, аутизму, ретинопатії; впливати на перебіг вагітності та пологи (самовільні викидні та мертвонародження), провокуючи у дітей в подальшому проблеми зі здоров'ям. Також підвищувати рівень поширеності бронхіальної астми, респіраторних інфекцій, включаючи гострі інфекції нижніх дихальних шляхів, пневмонію, інфекції верхніх дихальних шляхів і середній отит; та в майбутньому – серцево-судинних захворювань. Водночас існуючі дослідження стверджують про загострення та збільшення рівня розвитку алергії, включаючи алергічний риніт, екзему та кон'юнктивіт у дітей. Отже на підставі проаналізованих епідеміологічних та клінічних досліджень можна стверджувати про прямий достовірний зв'язок між впливом забруднення атмосферного повітря PM_{10} , $PM_{2.5}$ та збільшенням кількості захворювань органів дихання серед дітей (зокрема бронхіальною астмою та пневмонією). Особливої уваги, привертають дослідження присвячені підвищенню ризику захворюваності та прогресуванню цукрового діабету другого типу серед дитячого населення, зокрема пошуку причин і механізмів його виникнення. Вищесказане, вимагає проведення ґрунтовних епідеміологічних досліджень, що дуже обмежені в Україні.

Ключові слова: забруднення атмосферного повітря, тверді частки пилу (PM_{10} , $PM_{2.5}$), вплив забруднення атмосферного повітря на здоров'я дітей, соматичні патології, смертність.



Copyright: © 2025 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: 615.1615.252:615.272+615.874.2**[https://doi.org/10.32345/USMYJ.2\(154\).2025.152-162](https://doi.org/10.32345/USMYJ.2(154).2025.152-162)**

Received: April 08, 2025

Accepted: May 12, 2025

Analysis of the assortment of medicines and dietary supplements that can reduce the risk of carbohydrate metabolism disorders**Oleksandra Kryshchal, Anastasiia Dub, Olena Pokotylo**Department of Pharmacy Management, Economics and Technology,
I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine.**Corresponding Author:**

Anastasiia Dub

+380986313171

dub_aih@tdmu.edu.ua

Abstract: more than 537 million adults were diagnosed with diabetes mellitus in 2021, and according to projections by the International Diabetes Federation, this number may rise to 783 million by 2045. Prevention and correction of carbohydrate metabolism disorders are gaining increased relevance within the framework of current approaches to the management and prevention of metabolic diseases, particularly through dietary modifications and the use of dietary supplements. The aim of the study was to systematize data on medicinal products and dietary supplements intended to reduce the risk of developing carbohydrate metabolism disorders, as represented on the contemporary pharmaceutical market of Ukraine. The research was based on data obtained from the State Register of Medicinal Products of Ukraine, the electronic reference system "Compendium", and the online resource tabletki.ua. As a result of the conducted study, it was determined that the total assortment of products potentially used for the prevention of carbohydrate metabolism disorders comprises 198 items, of which the majority are dietary supplements (82.32%), while medicinal products account for only 17.68%. This disproportionality may be attributed to the lower level of regulatory oversight regarding dietary supplements, their wide availability, simplified registration procedures, active marketing strategies, and high consumer demand. A significant proportion of both medicinal products and dietary supplements are of domestic origin (62.9% and 79.75%, respectively), reflecting the competitiveness of Ukrainian manufacturers. In the medicinal product segment, the leading manufacturer is PJSC "Liktravy", while in the dietary supplement segment, it is LLC "Klyuchi Zdorovia." Regarding dosage forms, medicinal products are predominantly represented by herbal raw materials, tablets, and infusion solutions, whereas dietary supplements are most frequently available as herbal raw materials, capsules, and tablets, meeting the needs of diverse consumer groups. An analysis of the ingredient composition revealed that medicinal products are primarily monocomponent (74.3%), consistent with the principles of evidence-based medicine, while dietary supplements often contain multicomponent formulations (47.2%) aimed at exerting complex effects on metabolic processes. An important prospective change in the market is expected following the adoption of the Law of Ukraine

№ 4122-IX in 2024, which strengthens state control over the quality, safety, and circulation of dietary supplements, thus harmonizing national legislation with European Union standards. Nonetheless, further research is warranted to evaluate the physical and economic accessibility of such products to consumers, and their compliance with quality standards.

Keywords: [Food Supplements](#); [Pharmaceuticals](#); [Glucose Metabolic Disorders](#); [Market Research](#); [Analysis](#).

Introduction

Carbohydrate metabolism disorders, particularly diabetes mellitus, rank among the most prevalent chronic metabolic conditions worldwide. According to the International Diabetes Federation [1], over 537 million adults were living with diabetes in 2021, and this number is projected to rise to 783 million by 2045. The majority of cases (over 90%) are attributable to type 2 diabetes mellitus, the development of which is largely influenced by lifestyle, dietary habits, and associated risk factors [2, 3].

Key risk factors for type 2 diabetes mellitus include overweight and obesity, physical inactivity, unbalanced diet, psycho-emotional stress, and metabolic syndrome, which comprises insulin resistance, dyslipidemia, and arterial hypertension [4, 5]. Of particular concern is the growing trend of early-onset diabetes, with impaired glucose homeostasis increasingly detected in young adults and even adolescents [2].

Despite significant advances in pharmacotherapy, scientific and clinical interest in preventive strategies for these conditions continues to grow. Modern approaches to diabetes prevention emphasize not only dietary modification but also lifestyle interventions. For instance, the adaptation of prevention programs for individuals with limited mobility, such as those with spinal cord injuries, has shown promising results in reducing the risk of developing type 2 diabetes mellitus [6]. Recent reviews underscore the crucial role of dietary factors in lowering the risk of diabetes and its associated complications [7, 8]. Specifically, plant-based diets, functional dietary supplements, and bioactive food components are recognized as powerful tools in the prevention of hyperglycemia, insulin resistance, and chronic inflammation [7, 9, 10].

Considerable attention has been directed toward phytochemicals—such as polyphenols,

flavonoids, lignans, phytosterols, and anthocyanins—that have demonstrated the ability to regulate carbohydrate metabolism, enhance insulin sensitivity, inhibit α -glucosidase and α -amylase, and exhibit antioxidant and anti-inflammatory effects [3, 7]. Marine algae constituents such as alginates and fucoxanthin, found in *Laminaria* and *Fucus* species, also show potential metabolic benefits [11].

There is increasing demand for multicomponent functional supplements containing plant extracts, probiotics, trace elements (e.g., Cr, Zn, Mg), and vitamins D, B1, and B6, which can target various aspects of the pathogenesis of diabetes [12, 13]. Of particular interest is the potential of nutraceuticals derived from traditional medicine, such as *Fu brick* fermented tea [14] and konjac glucomannan [13].

Emerging research also highlights the role of chrononutrition—the synchronization of food intake with circadian rhythms—as an important strategy for correcting metabolic disorders [5]. Several studies [5, 8] indicate that caloric distribution throughout the day can significantly influence glycemic control, insulin levels, and related parameters.

It is important to emphasize the growing role of dietary supplements (DS) in the prevention of diabetes mellitus. These products are widely available, have a favorable safety profile, and may be used at the pre-pharmacological stage. Their popularity among consumers has led to a significant increase in their availability, necessitating further investigation into their range, efficacy, and safety.

According to Ukrainian legislation, DS are defined as products that complement the diet and contain biologically active substances that contribute to the normalization of metabolic processes. They may be consumed individually or in combination with other food products. These are

concentrated sources of vitamins, minerals, or other substances with nutritional or physiological effects, and are marketed in measured forms such as capsules, lozenges, tablets, sachets, liquid ampoules, dropper bottles, or powders [15].

DS occupy an important niche in the prevention of diabetes mellitus and other carbohydrate metabolism disorders due to their accessibility, low risk profile, and utility during early stages of disease progression. This highlights the need for comprehensive analysis of their pharmaceutical market availability.

Despite the abundance of publications on diabetes prevention, there remains a lack of systematized information on the assortment of medicines and DS marketed for the regulation and maintenance of carbohydrate metabolism.

Aim

The aim of this study is to analyze the assortment of medicines and DS available on the current Ukrainian pharmaceutical market that may be used to reduce the risk of carbohydrate metabolism disorders.

Materials and methods

The study material was selected based on data from the State Register of Medicinal Products of Ukraine, specifically within the ATC classification groups A10X ("Other medicines used in diabetes") and A16AX01 ("Thioctic acid") [16], and the electronic reference "Compendium" (section 12.2 "DS for reducing the risk of carbohydrate metabolism disorders") [17]. Selection criteria included current registration status and availability on the pharmaceutical market, confirmed via the online platform tabletki.ua [18]. An own database was compiled to enable quantitative characterization of the identified products, including information on manufacturers, active components, and dosage forms.

Results and discussion

A total of 198 product names currently available on the Ukrainian pharmaceutical market as of January 1, 2025, were analyzed in the course of this study. These products are used for the prevention or correction of carbohydrate metabolism disorders and include both medicines and DS. The analysis revealed a significant predominance of DS, which account for 82.32% of the total assortment, while medicines represent only 17.68%.

The dominance of DS in the pharmaceutical market for carbohydrate metabolism disorder prevention is driven by several factors. Firstly, there is a growing public interest in preventive health strategies, particularly in light of the increasing prevalence of metabolic disorders. Secondly, DS benefit from a simplified market entry procedure: unlike medicines, they are not subject to a lengthy and complex state registration process involving mandatory clinical trials. This greatly facilitates their production, circulation, and promotion.

Another contributing factor is the active marketing of DS, which is primarily targeted at end-users. Their wide assortment, over-the-counter availability, and extensive promotional support—including advertisements and recommendations by influencers and pharmacy personnel—further contribute to their growing popularity.

However, this situation has raised concerns regarding the quality and safety of DS. Until recently, regulatory requirements for the manufacturing and distribution of DS in Ukraine remained insufficiently stringent. To address these regulatory gaps, the Law of Ukraine No. 4122-IX (draft law No. 11389) [15] was adopted in 2024 and is set to enter into force on September 27, 2025. The law introduces significant changes to the regulatory framework for DS, including:

- the definition of mechanisms for the introducing DS to the market;
- granting the Ministry of Health authority to establish a list of permitted substances and their maximum allowable doses;
- strengthening liability for market operators in cases of non-compliance with legislative requirements;
- clarification of the list of violations subject to financial penalties.

The adoption of this law is expected to promote harmonization with EU legislation and ensure an adequate level of consumer safety. Thus, the predominance of DS in the market structure can be explained by the previously lenient regulatory environment, high consumer demand, and the active commercialization of this segment.

An analysis of the country of medicines' origin showed that the majority—62.9%—are pro-

duced domestically in Ukraine, with the remaining 37.1% being imported (Fig. 1, A). In the case of DS, the market is even more oriented towards domestic production, with 79.75% of the assortment manufactured in Ukraine, compared to 20.25% imported (Fig. 1, B). This may indicate the high competitiveness of local manufacturers, driven by a favorable price-to-quality ratio and conducive production conditions. Additionally, in the context of economic instability, consumers tend to prefer lower-cost options, making domestic medicines and DS more attractive than their imported counterparts.

Among Ukrainian medicines' manufacturers, the leading position is held by PrJSC "Liktravy," with a 27.27% market share. This is followed by PrJSC Pharmaceutical Factory "Viola" (22.73%), and LLC "Novopharm-Biosynthesis" and JSC

"Farmak" (18.18% each) (Fig. 2, A). These companies have a long-standing presence on the Ukrainian pharmaceutical market and are known for producing quality generic medicines.

In the domestic DS segment aimed at reducing the risk of carbohydrate metabolism disorders, there are 130 product names (Fig. 2, B). The leader is LLC "Klyuchi Zdorovia" with 21 product names (16.2% of the market), followed by LLC "Krasota ta Zdorovia" (9.2%) and PrJSC Pharmaceutical Factory "Viola" (8.5%). Other notable contributors include LLC "Pharmacom," LLC "Inneo Pharm," LLC "Steviasan," and LLC "Golden-Pharm," all of which maintain a consistent market presence. Additionally, several manufacturers such as LLC "Goodwill-Invest," PrJSC "Liktravy," and LLC "Phytobiotechnology" offer several product names. Smaller shares belong to

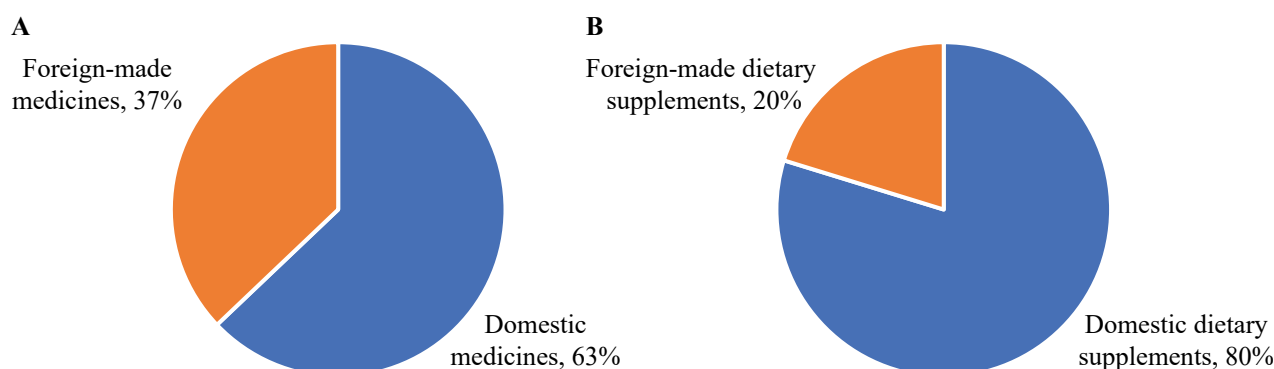


Fig. 1. Ratio of medicines (A) and dietary supplements (B) that can reduce the risk of carbohydrate metabolism disorders by manufacturer's origin

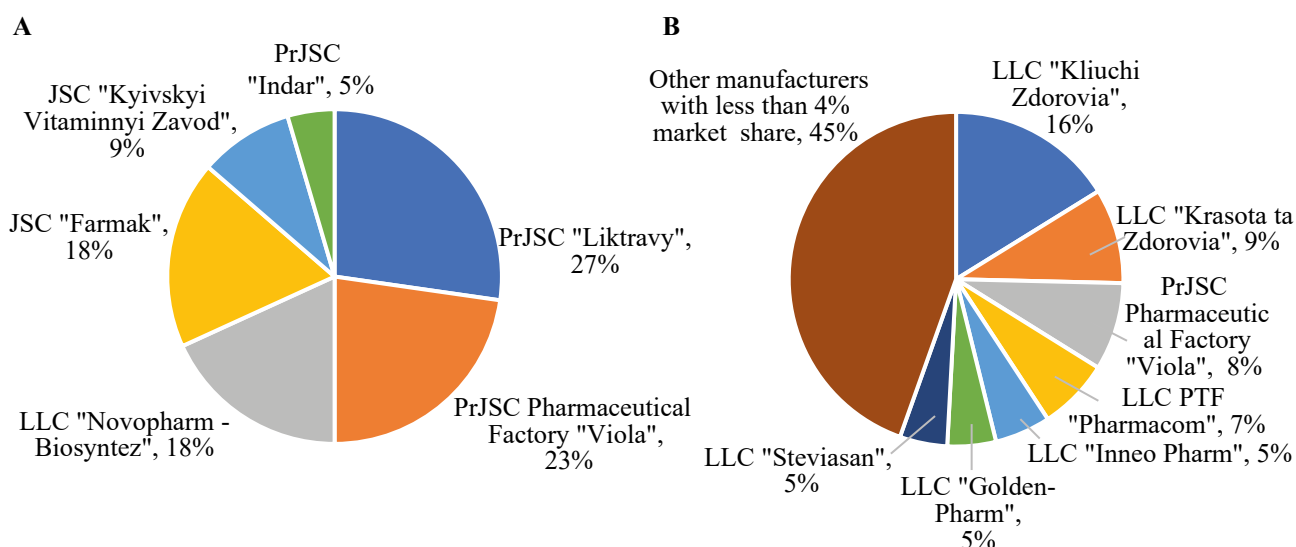


Fig. 2. The share of domestic manufacturers of drugs (A) and DS (B) that can reduce the risk of carbohydrate metabolism disorders represented in the Ukrainian pharmaceutical market

dozens of other companies, some of which have only one or two products in their portfolios. This market structure reflects high activity among domestic producers and ensures a wide range of options for consumers.

Thirteen imported medicines names are present on the market, primarily originating from Germany (76.9%), followed by Turkey (15.4%) and Romania (7.7%) (Fig. 3, A). Major suppliers include German companies Berlin-Chemie AG and Worwag Pharma GmbH & Co. KG (23.1% each), as well as Advance Pharma GmbH and MEDA Pharma GmbH & Co. KG (15.4% each).

The imported DS segment includes 33 product names (Fig. 3, B), with the majority manufactured in the United States (57.57%). Among American companies, Now Foods holds the largest share (21.21%), followed by Solgar, Natrol, and Country Life LLC (each 9.09%). Other

U.S.-based brands include Haya Labs, Puritan's Pride, Nature's Way, and Quality Supplements and Vitamins (3.03% each). The German company Queisser Pharma represents 9.09% of this market segment, while Israeli manufacturers include BISCOL Co. Ltd (9.09%) and CuraLife Ltd (6.06%). Indian manufacturers such as Indian Herbs Specialities, Ananta Medicare, Bio-deal Pharmaceuticals, and Charak Pharma each account for 3.03%. Other notable producers include Metagenics (Belgium, 3.03%) and Fito Pharma (Vietnam, 3.03%).

The analysis of dosage forms reveals significant diversity to meet different consumer preferences. Among medicines (Fig. 4, A), the largest share consists of herbal raw materials (31.4%), including collections (25.7%) and shoots (5.7%). Tablets and infusion solutions each account for 25.7%, while injectable solutions are represented

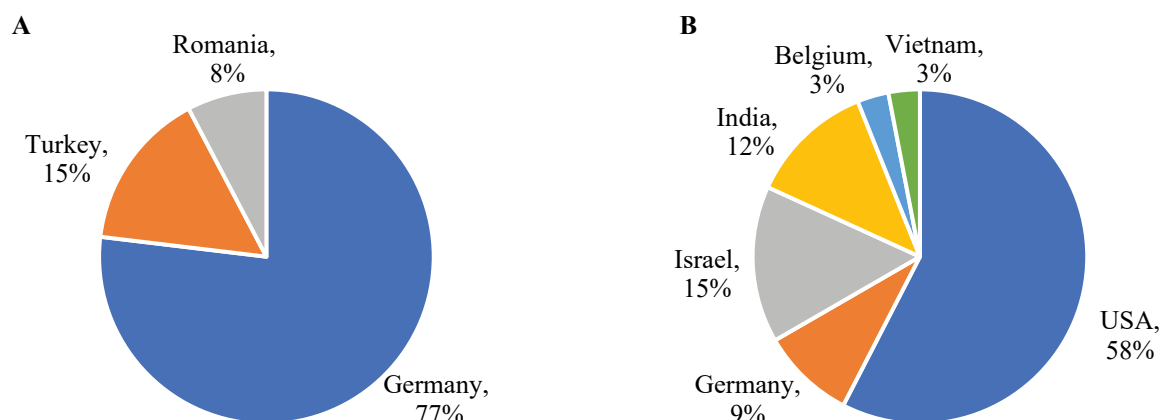


Fig. 3. The ratio of imported medicines (A) and DS (B) that can reduce the risk of carbohydrate metabolism disorders by country of origin

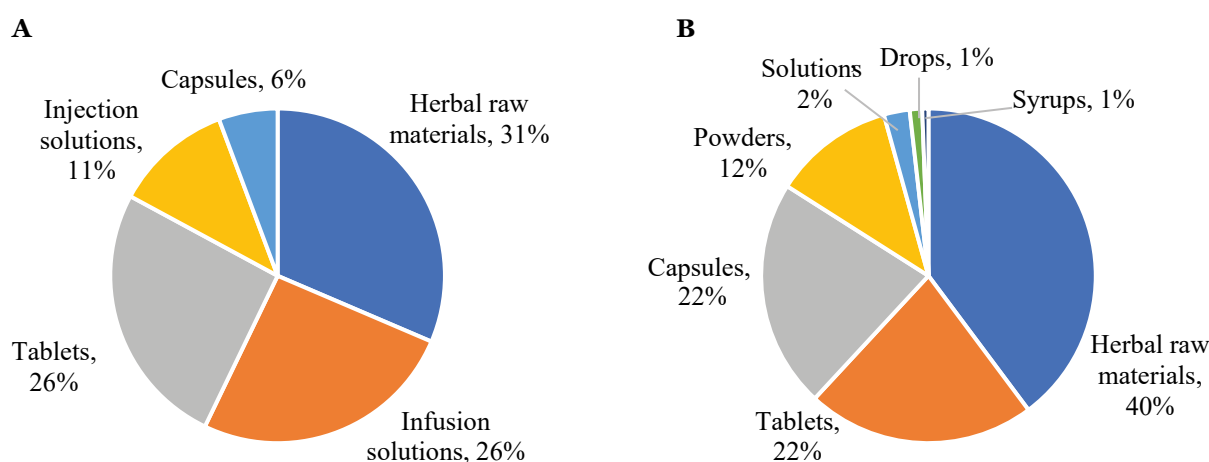


Fig. 4. The ratio of medicines (A) and DS (B) that can reduce the risk of carbohydrate metabolism disorders by dosage form

at 11.4%. Although capsules have a smaller share (5.7%), they still play a relevant role.

The variety of dosage forms in the DS segment is even more pronounced (Fig. 4, B). Herbal raw materials predominate, comprising 39.8% of the total assortment. Of these, herbal mixtures account for 25.2%, followed by leaves (7.9%), herbs (4.9%), fruits (1.2%), and shoots (0.6%). This structure reflects the continued popularity of phytotherapeutic approaches for preventing carbohydrate metabolism disorders. Tablets and capsules each represent 22.1% of the DS market, offering convenience and dosing accuracy for daily use. Powders account for 11.7%, solutions for 2.5%, drops for 1.2%, and syrups for 0.6%. This ratio allows for a personalized approach based on usage recommendations, convenience, storage, and other consumer needs.

An evaluation of the component composition of medicines and DS reveals considerable differences between the two categories. Among the 35 medicines (Fig. 5, A), 74.3% are mono-component. This is attributable to the focus on a clearly defined mechanism of action, which enhances predictability of therapeutic outcomes and minimizes adverse effects. Multicomponent medicines, although fewer (25.7%), are used when a multifactorial influence on metabolic processes is required, especially to achieve synergistic effects.

The ratio of DS by the number of components (Fig. 5, B) differs significantly from medicines. Nearly half (47.2%) are multicomponent formulations, which is typical for this segment and re-

flects the popularity of complex products aimed at modulating carbohydrate metabolism, stabilizing blood glucose levels, enhancing insulin sensitivity, and supporting overall metabolic health. Mono-component DS account for 43.6% and typically contain a single active ingredient with proven efficacy, while dual-component products (9.2%) occupy an intermediate position, likely designed to combine complementary substances with similar mechanisms of action.

This ratio reflects fundamentally different formulation approaches: medicines are generally grounded in evidence-based medicine with an emphasis on safety and regulation, while DS are often designed for multifaceted action, rooted in phytotherapeutic traditions, consumer preference for “natural” remedies, and current marketing trends.

An analysis of the component composition of medicines and DS used to reduce the risk of carbohydrate metabolism disorders identified dominant constituents, as presented in Fig. 6. Among the medicines available to consumers on the current pharmaceutical market within group A16AX01 *Thioctic acid*, the following brand names are represented: ‘Alpha-lipon’ (JSC ‘Kyivskyi Vitaminnyi Zavod’, Ukraine), ‘Berlithion’ (‘Berlin-Chemie’ AG, Germany), ‘Dialipon’ (JSC ‘Farmak’, Ukraine), ‘Espa-lipon’, ‘Espa-lipon Inject 600’ (‘Advance Pharma’ GmbH, Germany), ‘Lipothion’ (‘World Medicine’, Turkey), ‘Thiogamma’, ‘Thiogamma Turbo’ (‘Worwag Pharma’ GmbH & Co., Germany), ‘Thioctacid 600 HR’ (‘Meda Pharma’ GmbH & Co.

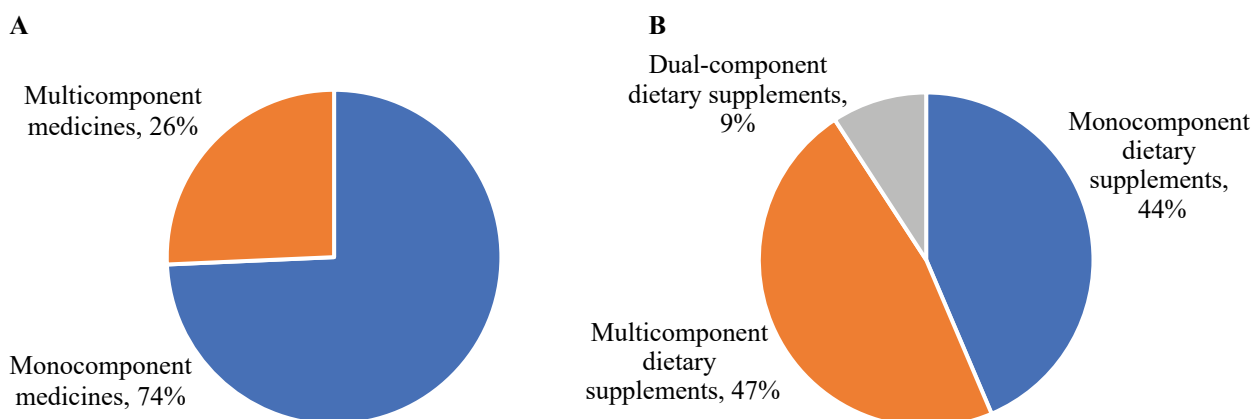


Fig. 5. The ratio of medicines (A) and DS (B) that can reduce the risk of carbohydrate metabolism disorders by number of components

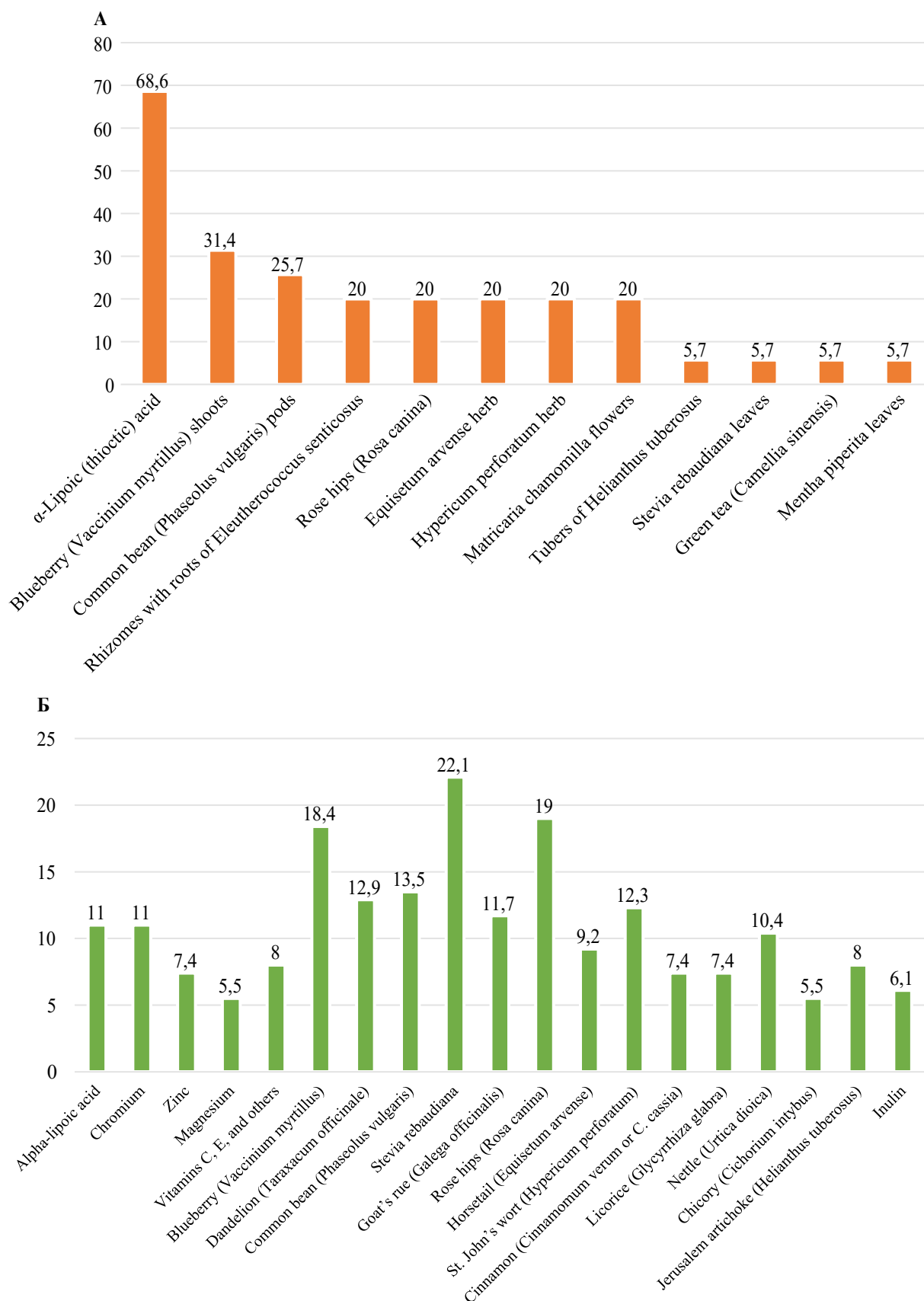


Fig. 6. The ratio of medicines (A) and DS (B) that can reduce the risk of carbohydrate metabolism disorders by by component composition

KG., Germany), 'Thioctodar' (PrJSC 'INDAR', Ukraine), 'Thiocton' (S.C. Rompharm Company S.R.L., Romania), 'Thio-lipon-Novopharm', 'Thio-lipon-Novopharm Turbo' (LLC 'Novopharm-Biosyntez', Ukraine), 'Pharmalipon', and 'Pharmalipon Turbo' (LLC 'Novopharm-Biosyntez', Ukraine), which are classified as prescription medicines. Group A10X (*Other drugs used in diabetes*) includes a rather limited assortment comprising herbal raw materials and herbal mixtures, in particular: 'Chornytsi pahony' (PrJSC 'Liktravy', Ukraine), as well as the mixtures 'Arfazetyn' (PrJSC Pharmaceutical Factory 'Viola', Ukraine) and 'Sadifit' (PrJSC 'Liktravy', Ukraine). Common components of both mixtures are blueberry shoots and bean pods. In addition to these, 'Arfazetyn' contains rhizomes with roots of *Eleutherococcus senticosus*, rose hips, *Equisetum arvense* herb, *Hypericum perforatum* herb, and *Matricaria chamomilla* flowers; whereas 'Sadifit' includes tubers of *Helianthus tuberosus*, *Stevia rebaudiana* leaves, green tea, and *Mentha piperita* leaves (Fig. 6A).

The components included in DS (Fig. 6B), used to reduce the risk of carbohydrate metabolism disorders, are predominantly of plant origin, along with vitamins and minerals. The most frequently encountered substances in DS are raw materials or extracts of *Stevia rebaudiana*, found in 22.1% of all product names, *Rosa canina* (19.0%), *Vaccinium myrtillus* (18.4%), *Phaseolus vulgaris* (13.5%), *Taraxacum officinale* (12.9%), *Hypericum perforatum* (12.3%), *Galega officinalis* (11.7%), and *Urtica dioica* (10.4%). Less frequently, *Equisetum arvense* (9.2%), *Helianthus tuberosus* (8.0%), *Cinnamomum spp.* (7.4%), *Glycyrrhiza glabra* (7.4%), *Cichorium intybus* (5.5%), and others are used. Among the vitamins and minerals, the most commonly included in DS are alpha-lipoic (thioctic) acid (11.0%), chromium (11.0%), zinc (7.4%), magnesium (5.5%), selenium (3.7%), as well as vitamins (8.0%)—primarily C, E, B7, and others.

Recent reviews highlight several key mechanisms through which microelements, vitamins, and phytocomponents may support glucose homeostasis: insulin modulation (enhancement of insulin secretion by β -cells and/or increased tissue sensitivity to insulin), inhibition of diges-

tive enzymes (slowing carbohydrate breakdown via inhibition of α -glucosidase and α -amylase), and antioxidant protection (neutralization of free radicals that damage β -cells and the endothelium) [2–3, 5, 7]. These mechanisms are often combined in phytocomplexes to provide a multitargeted approach to carbohydrate metabolism disorders.

Alpha-lipoic (thioctic) acid is recognized as a potent antioxidant with the potential to improve insulin sensitivity; chromium enhances insulin action at the level of receptors and metabolic pathways; zinc acts as a cofactor in the formation of insulin-containing granules within β -cells; selenium is a component of glutathione peroxidase, which maintains antioxidant defense in β -cells; magnesium supports the function of GLUT4-dependent pathways necessary for cellular glucose uptake; and ascorbic acid (vitamin C) and tocopherol (vitamin E) contribute to antioxidant status and improve microcirculation in blood vessels [4–5, 7, 10].

Regarding plant components, modern scientific publications frequently mention their use in the prevention and treatment of carbohydrate metabolism disorders. In particular, *Phaseolus vulgaris* (common bean), *Trigonella foenum-graecum* (fenugreek), *Zea mays* (corn), and others inhibit α -glucosidase in vitro, reducing postprandial glucose peaks; *Matricaria chamomilla* (chamomile) and *Hypericum perforatum* (St. John's wort) exhibit anti-inflammatory activity, protecting the intestinal mucosa and reducing insulin resistance; *Galega officinalis* (goat's rue), which contains guanidine derivatives that stimulate β -cells, lowers fasting blood glucose; *Eleutherococcus senticosus* (Siberian ginseng) improves glycemic control by modulating cortisol and insulin pathways; *Taraxacum officinale* (dandelion) and *Equisetum arvense* (horsetail), as sources of prebiotics, slow carbohydrate transit and shift the microbiota towards metabolically beneficial strains; *Urtica dioica* (nettle) and *Cichorium intybus* (chicory) contain polysaccharides that have a prebiotic effect and contribute to improved glycemic control; *Helianthus tuberosus* (Jerusalem artichoke) and *Inula helenium* (elecampane), rich in inulin, improve insulin sensitivity and reduce oxidative stress [2–4, 7, 9, 13–14].

Among spices and natural sweeteners commonly used in dietary supplements, *Zingiber officinale* (ginger), *Cinnamomum spp.* (cinnamon), *Curcuma longa* (turmeric), *Stevia rebaudiana* (stevia), and *Glycyrrhiza glabra* (licorice) are capable of inhibiting enzymes, enhancing insulin sensitivity, and exhibiting anti-inflammatory activity [3, 7, 9-10]. The combination of minerals, vitamins, and phytochemicals in rationally formulated compositions allows for targeted effects on all key links in carbohydrate metabolism disorders.

Conclusions

Within the framework of the conducted study, a comprehensive analysis of the assortment of medicines and dietary supplements, that can reduce the risk of carbohydrate metabolism disorders, available on the pharmaceutical market of Ukraine as of January 1, 2025, was performed.

The results revealed a predominance of DS (82.32%) on the Ukrainian pharmaceutical market. This can be attributed to the relative ease of the registration procedure, aggressive marketing strategies, and increasing consumer demand for preventive healthcare products. The adoption of Law of Ukraine No. 4122-IX in 2024 has the potential to alter this landscape by strengthening the requirements for the quality, safety, and circulation of DS, which represents a crucial step toward harmonization with European Union legislation.

It was established that both medicines and dietary supplements are predominantly domestically produced (62.9% and 79.75%, respectively), which indicates the high competitiveness of Ukrainian manufacturers. In the medicines segment, PJSC "Liktravy" leads the market, whereas in the DS segment, LLC "Kliuchi Zdorovia" holds the leading position.

The dosage form distribution was analyzed, showing that among medicines, herbal raw materials, tablets, and infusion solutions are the most common, while among DS, herbal raw materials, capsules, and tablets prevail. This corresponds to the needs of various consumer groups. The

composition of medicines is mostly monocomponent (74.3%), aligning with the principles of evidence-based medicine. In contrast, DS tend to feature multicomponent formulations (47.2%), aimed at exerting a complex effect on metabolic processes.

The practical value of the study lies in the possibility of using the obtained data to form substantiated recommendations for the selection of preventive agents in patients at risk of carbohydrate metabolism disorders, as well as for further monitoring of changes in the range of products in the context of legislative reforms. Healthcare professionals should recommend, for the prevention of carbohydrate metabolism disorders, registered agents that contain components with proven efficacy and safety, in addition to balanced nutrition and physical activity. Consumers should select a convenient dosage form, optimal price category, and manufacturer, and strictly adhere to the recommendations for their use.

At the same time, several issues require further investigation. In particular, the assessment of the physical and economic accessibility of medicines and dietary supplements for consumers, as well as the evaluation of adherence to quality standards in the production and distribution cycle, remains relevant.

Financing

This study did not receive external funding.

Conflict of interests

No conflict of interests.

Consent to publication

All authors have got consent to publication of this article.

ORCID ID and authors contribution

[0009-0003-7382-0093](https://orcid.org/0009-0003-7382-0093) (A, B, C, D) Oleksandra Kryshchal

[0000-0002-6945-2422](https://orcid.org/0000-0002-6945-2422) (A, B, C, D, E, F) Anastasiia Dub

[0000-0003-3671-9212](https://orcid.org/0000-0003-3671-9212) (A, D, E, F) Olena Pokotylo

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

REFERENCES

1. International Diabetes Federation. IDF diabetes atlas - 10th edition. Available from: <http://www.diabetesatlas.org>
2. Lu X, Xie Q, Pan X, Zhang R, Zhang X, Peng G, et al. Type 2 diabetes mellitus in adults: pathogenesis, prevention and therapy. *Signal Transduct Target Ther*. 2024;9(1):262. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01951-9>
3. Mohajan D, Mohajan HK. Alpha-Glucosidase Inhibitors (AGIs): A New Class of Oral Medication for Treatment of Type 2 Diabetes Patients. *J Innov Med Res*. 2024;3(4):1–6. <https://doi.org/10.56397/JIMR/2024.12.01>
4. Verma MK, Tripathi M, Singh BK. Dietary determinants of metabolic syndrome: focus on the obesity and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). In: *Metabolic Syndrome—Lifestyle and Biological Risk Factors*. IntechOpen; 2024.
5. Mentzelou M, Papadopoulou SK, Psara E, Voulgaridou G, Pavlidou E, Androutsos O, Giaginis C. Chrononutrition in the prevention and management of metabolic disorders: A literature review. *Nutrients*. 2024;16(5):722. <https://doi.org/10.3390/nu16050722>
6. Bigford GE, Lehmann DA, Betancourt LF, Maher JL, Mendez AJ, Nash MS. Modification of the Diabetes Prevention Program Lifestyle Intervention in Persons with Spinal Cord Injury. *J Spine Res Surg*. 2024;6(1):10–26502. <https://doi.org/10.26502/fjsrs0070>
7. Ansari P, Khan JT, Chowdhury S, Reberio AD, Kumar S, Seidel V, et al. Plant-based diets and phytochemicals in the management of diabetes mellitus and prevention of its complications: A review. *Nutrients*. 2024;16(21):3709. <https://doi.org/10.3390/nu16213709>
8. Muszalska A, Wieceanowska J, Michałowska J, Pastusiak-Zgolińska KM, Polok I, Łompięś K, Bogdański P. The Role of the Planetary Diet in Managing Metabolic Syndrome and Cardiovascular Disease: A Narrative Review. *Nutrients*. 2025;17(5):862. <https://doi.org/10.3390/nu17050862>
9. Yılmaz B, Sirbu A, Altıntaş Başar HB, Goksen G, Chabı IB, Kumagai H, Ozogul F. Potential roles of cereal bioactive compounds in the prevention and treatment of type 2 diabetes: A review of the current knowledge. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2025;65(7):1326–43. <https://doi.org/10.1080/10408398.2023.2292790>
10. Pathan AS, Ahire MR, Diwane SA, Jain PG, Pandagale PM, Ahire ED. Functional Foods in Prevention of Diabetes Mellitus. In: *Applications of Functional Foods in Disease Prevention*. Apple Academic Press; 2024. p. 139–64.
11. Cotas J, Lomartire S, Pereira L, Valado A, Marques JC, Gonçalves AM. Seaweeds as nutraceutical elements and drugs for diabetes mellitus: future perspectives. *Mar Drugs*. 2024;22(4):168. <https://doi.org/10.3390/md22040168>
12. Tu Z, Yang J, Fan C. The role of different nutrients in the prevention and treatment of cardiovascular diseases. *Front Immunol*. 2024;15:1393378. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1393378>
13. Jian X, Jian S, Deng B. Konjac Glucomannan: A functional food additive for preventing metabolic syndrome. *J Funct Foods*. 2024;115:106108. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2024.106108>
14. Li H, Dai W, Zhang X, Lu J, Song F, Li H. Chemical components of Fu brick tea and its potential preventive effects on metabolic syndrome. *Food Sci Nutr*. 2024;12(1):35–47. <https://doi.org/10.1002/fsn3.3771>
15. Закон України “Pro vnesennia zmin do deiakikh zakoniv Ukrainy shchodo udoskonalennia rehuliuвання виробництва та obihu dietetychnykh dobavok, vrehuliuвання inshykh pytan u sferi okhorony zdorovia” vid 5 hrudnia 2024 roku № 4122-IX [Internet]. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/4122-20>
16. Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv Ukrainy [Internet]. Available from: <https://www.drlz.com.ua/>
17. Kompendium: 12.2 Dietetychni dobavky, shcho znyzhuiut ryzyk porushen vuhlevodnoho obminu [Internet]. Available from: <https://compendium.ua/>
18. Tabletki.ua [Internet]. Available from: <https://tabletki.ua/>

Аналіз асортименту лікарських засобів та дієтичних добавок, що знижують ризик порушень вуглеводного обміну

Олександра Кришталь, Анастасія Дуб, Олена Покотило

Кафедра управління та економіки фармації з технологією ліків,
Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського
Міністерства охорони здоров'я України, м. Тернопіль, Україна.

Corresponding Author:

Anastasiia Dub

+380986313171

dub_aih@tdmu.edu.ua

Анотація: понад 537 мільйонів дорослих мали діагностуваний цукровий діабет у 2021 році, і ця кількість, за прогнозами експертів Міжнародної діабетичної федерації, може зрости до 783 мільйонів до 2045 року. Профілактика та корекція вуглеводного обміну набувають особливої актуальності в контексті сучасних підходів до лікування та запобігання метаболічних захворювань, зокрема через зміни дієти та використання дієтичних добавок. Метою дослідження є систематизація даних про лікарські засоби та дієтичні добавки, що застосовуються для зниження ризику розвитку порушень вуглеводного обміну, які представлені на сучасному фармацевтичному ринку України. Матеріалами дослідження слугували дані з Державного реєстру лікарських засобів України, електронного довідника «Компендіум» та онлайн-ресурсу tabletki.ua. У результаті проведеного аналізу встановлено, що асортимент продукції, що потенційно може бути використана для профілактики порушень вуглеводного обміну, становить 198 позицій, з яких більшість припадає на дієтичні добавки (82,32%), тоді як лікарські засоби становлять 17,68%. Такий дисбаланс пояснюється низьким рівнем нормативного регулювання щодо обігу дієтичних добавок, їх широкою доступністю, спрощеною процедурою реєстрації, активним маркетингом і високим попитом серед населення. Значну частину як лікарських засобів, так і дієтичних добавок складають продукти вітчизняного виробництва (62,9% та 79,75% відповідно), що свідчить про достатню конкурентоспроможність українських виробників. У сегменті лікарських засобів лідером є ПрАТ «Ліктрави», а серед дієтичних добавок – ТОВ «Ключі Здоров'я». Щодо форм випуску, то серед лікарських засобів домінує рослинна сировина, таблетки та розчини для інфузій, а серед дієтичних добавок – рослинна сировина, капсули та таблетки, що дозволяє задовольнити потреби різних груп споживачів. У процесі аналізу компонентного складу встановлено, що лікарські засоби здебільшого мають монокомпонентний склад (74,3%), тоді як дієтичні добавки часто поєднують кілька біоактивних компонентів (47,2%), що може забезпечувати комплексну дію на метаболічні процеси. Важливою перспективою є зміни, що можуть відбутися на ринку внаслідок прийняття Закону України №4122-IX у 2024 році, який передбачає посилення державного контролю над якістю, безпекою та обігом дієтичних добавок, що наближує вітчизняне законодавство до норм Європейського Союзу. Разом з тим, актуальними залишаються питання оцінки фізичної та економічної доступності таких засобів споживачам, їх відповідності стандартам якості.

Ключові слова: дієтичні добавки, порушення вуглеводного обміну, дослідження ринку, лікарські засоби



Copyright: © 2025 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: 615.322:561.548:547.458

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.2\(154\).2025.163-172](https://doi.org/10.32345/USMYJ.2(154).2025.163-172)

Received: January 20, 2025

Accepted: February 28, 2025

Morphological and anatomical study and quantitative determination of polysaccharides in fruits, pericarp and seeds of *Elettaria cardamomum* L.

Olga Soltyk, Larysa Makhynia

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Corresponding Author:

Olga Soltyk

nik23380@gmail.com

Abstract: *E. cardamomum* is officially included in the Pharmacopoeias of India, United Kingdom, and United States of America. In our country, it is a spice and is not used for medical purposes. The study of the macro- and microscopic structure of fruits and seeds, as well as chemical components, in particular polysaccharides, will allow developing methods for quality control of raw materials for fruits with *E. cardamomum* seeds. This approach will expand the use of herbal preparations with cardamom in Ukraine. In addition, it will ensure the waste-free use of cardamom in the medical, pharmaceutical and food industries, since only seeds rich in volatile essential oils are used for industrial purposes, and the pericarp is utilized. The article analyzes the current literature data on the phytochemical composition, use in pharmacy and medicine of *E. cardamomum*. The main morphometric features of *E. cardamomum* fruits and seeds, which play a key role in the identification of the species, have been established. The anatomical features of fruits and seeds of *E. cardamomum* were studied under light and electron microscopes, a number of micromorphological features were revealed, in particular, idioblasts with essential oil, angular layer, waxy scales on the surface of seeds. Quantitative determination of polysaccharides in seeds, fruits and pericarp of *E. cardamomum* was carried out. The highest content of polysaccharides was found in the pericarp - 4.7%, the average in the fruit - 2.8% and the lowest in the seeds - 2.22%.

Keywords. [Elettaria Cardamomum](#); [Polysaccharides](#); [Capsule](#); [Seeds](#); [Light Microscopy](#); [Scanning Electron Microscopy](#).

Introduction

Stress factors and emotional instability lead to a significant increase in chronic diseases accompanied by systemic inflammation in the human body. The World Health Organization supports the use of plants with a scientific evidence base for the treatment and prevention of somatic diseases that can lead to complications by activating the inflammation process, accompanied by the release of cytokines that affect the repair

of damaged tissues. The process of inflammation occurs as a response to aggression in order to repair tissues [2,3]. The modern therapies include anti-inflammatory drugs, which can often have side effects, such as gastric ulcers, heart failure, stroke or heart attack, liver or kidney failure, etc. The search for natural and safe remedies to combat inflammatory processes of various genesis has become a priority among researchers in recent years. In addition, there is a growing interest in

foods, spices, and dietary supplements that could prevent the development of inflammation in the body at the prevention stage [4,5].

Elettaria cardamomum L., a member of the ginger family (Zingiberaceae), is a well-known plant whose fruits have long been used in cooking, perfumery, and for the treatment of various diseases [2,3]. A series of studies by scientists from around the world have been largely aimed at identifying the antioxidant properties of cardamom [6,7]. For example, scientists from Pakistan measured the antioxidant potential of methanolic extracts of green cardamom (*E. cardamomum*) based on a significant amount of antioxidants, including phenol, compounds – flavonoids, which can inhibit lipid peroxidation due to their antioxidant activity. They concluded that cardamom consumption not only reduces the risk of developing cancer and various diseases, but also prevents the rancidity of fatty foods [4]. Indian researchers paid attention to the study of the chemical components of cardamom essential oil and their potential pharmacological properties. They found out that daily consumption of cardamom capsules is nothing more than a nutraceutical and functional food that can protect a person from many chronic diseases [4,8]. A group of scientists from Tunisia and Canada studied the antibacterial and anti-inflammatory activity of cardamom extracts in periodontal infections. Cardamom extracts showed strong antibacterial activity against common gram-negative periodontal pathogens, including *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas gingivalis*, and *Prevotella intermedia*. Scientists believe that this activity is probably due to the presence of a large amount of 1,8-cineole in cardamom fruit [9].

Since the chemical composition of cardamom fruit is rich not only in essential oils, but also contains polysaccharides, we focused our research on the quantitative determination of these substances in *E. cardamomum* fruits. In addition, the study of the main morphological and anatomical features of fruits and seeds will help to distinguish this species from three others available on the European market, and will also allow to apply these identified features in the

development of quality control methods of raw materials for *E. cardamomum* fruits and seeds.

Aim

To conduct a morphological and anatomical study and quantitative determination of polysaccharides in fruits, pericarp and seeds of *E. cardamomum*.

Materials and Methods

Light microscopy was performed according to the standard method described in the State Pharmacopoeia of Ukraine (SPhU) [10]. Scanning electron microscopy was taken at the N.G. Kholodny Institute of Botany using a scanning electron microscope (JSM-6060-LA, Japan).

Temporary preparations for anatomical and histochemical studies were made in aqueous medium and aqueous glycerol solutions of various concentrations under a ULAB microscope (×40, ×100, ×1000) equipped with a Canon EOS 550 digital microphotographic camera. Each fruit and seed fragment were examined ten times to obtain objective data.

The quantitative determination of polysaccharides in *E. cardamomum* fruits and seeds was established by the gravimetric method [11].

Results

Light microscopy

The fruit of *E. cardamomum* is a capsule, elongate-ovoid, ovoid or broadly ovoid, 0.5 to 2 cm long, triangular, greenish to pale brown, smoky greenish with a slight dull yellow tint. The base of the capsule is more rounded than the top, often with the remains of a pedicel (Fig. 1.A3). The top of the fruit is beak-shaped, formed from the remains of a three- three-lobed-style (Fig. 1.A1).

The capsule, erect, three-nested, formed from a syncarpy gynoeceum. The consistency of fresh pericarp is fleshy, juicy. It opens with three longitudinal cracks. The surface of the capsule is striped with shallow furrows (Fig. 1.A2). The capsule is multi-seeded, contains from 10 to 20 seeds, which are arranged in two rows, almost sticking together due to the filmy coverings, forming a compact mass.

Cardamom seeds are dark brown, gray-black to black in color, about 3.5–4.4 mm long and 2.6–3.2 mm wide, unevenly angular, transversely



Fig. 1. Morphometry of fruits (A) and seeds (B) of *E. cardamomum*: 1 – top of the capsule, 2 – surface of the capsule, 3 – pedicel.

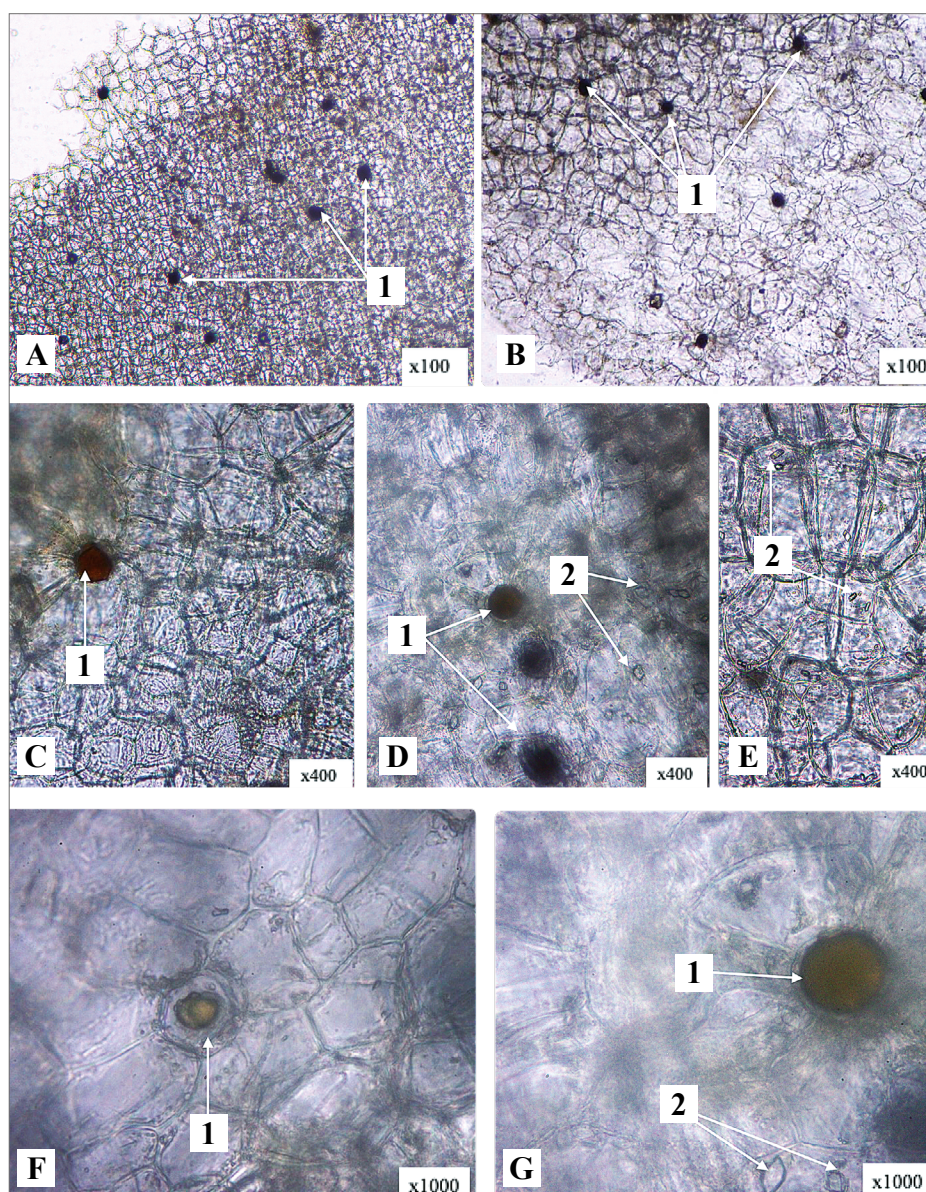


Fig. 2. Light microscopy of the outer (A, C, F) and inner (B, D, E, G) epidermis of the capsule of *E. cardamomum*: A, B – x100, C, D, E – x400, F, G – x1000. 1 – an idioblast cell with brown contents, 2 – single crystals

wrinkled, without cavities, with a longitudinal channel containing aromatic substances (Fig. 1B). The seeds are enclosed in a colorless membranous shell. It has a characteristic sweetish aroma with notes of eucalyptus and camphor, which quickly disappears when the seeds are ground, and a strongly spicy taste.

The outer and inner epidermises of the cardamom pericarp were examined under a light microscope. The cells of the outer epidermis are multi-angular, unevenly elongated or square in shape with rather thick membranes, among which there are occasionally cells-idioblasts with light brown, lemon or brown contents, which either occupy the entire cell space or are compacted in the middle part of the cell (Fig. 2. A, C, F 1). The idioblast cell is surrounded by 6-8 radially arranged epidermal cells (Fig. 2. F 1). The cells of the inner epidermis are more regular elongated multicornered shape, the cell membranes are thinner, but the layering of rows of cells is thicker. The number of idioblast cells is twice as large as on the outer side and their contents completely fill the cell (Fig. 2. B,

D, E, G 1). A significant number of crystalline inclusions in the cells of the inner epidermis of the cardamom capsule was noted (Fig. 2. D, E, G 2).

The cross-section through the pericarp of *E. cardamomum* demonstrates three main components: cuticle (Fig. 3. D 4), main parenchyma (Fig. 3.A-D) and collateral closed vascular bundles (Fig. 3.A, B 3).

The cuticle is characterized by rather large rectangular-elongated cells that extend along the entire surface of the fruit (Fig. 3. D 4). The main parenchyma is multilayered, its cells are trapezoidal, multi- or hexagonal in shape, voluminous, with thick membranes and simple straight pores (Fig. 3. D 5). Vascular bundles are closed collateral with well-defined xylem vessels, passing on longitudinal strips of the fruit surface (Fig. 3. A, B 3).

The pulp of the fruit is dotted with numerous cavities containing a brown substance, which are localized in idioblast cells (Fig. 3. A-C 1). At high magnification, large prismatic crystals are clearly visible, which are found in many

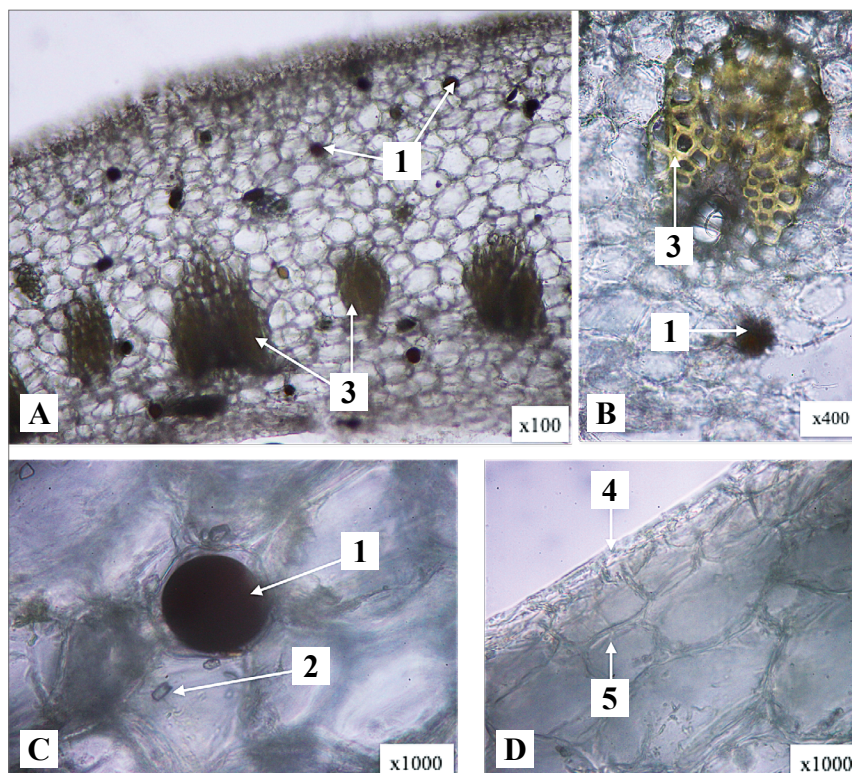


Fig. 3. Light microscopy of a cross-section through the flesh of a pericarp *E. cardamomum*: A – x100, B – x400, C, D – x1000. 1. – idioblast cell with brown contents, 2. – single crystals, 3. – collateral closed vascular bundle, 4. – cuticle, 5. – simple straight pore of parenchyma cell.

parenchymal cells of the fetal pulp and can also be concentrated around the cavities (Fig. 3. C 2).

To determine the type of the substances that were in the idioblast cells, thin sections of the outer and inner epidermis of the fruit, as well as a cross-section through the capsule, were placed in a Sudan III solution for 5–10 minutes.

We observed pink-orange coloration of cells in the parenchyma that accumulate essential oil (Fig. 4. A-F 1), as well as the accumulation of cutin (Fig. 4. E, F 2) in the outer layer of cells in the cross-section of the capsule.

To study the surface of cardamom seeds, a thin section was made from an *E. cardamomum*

seed and examined under a light microscope. The seed epidermis is formed by tightly closed rectangular cells transversely located to the fruit surface (Fig. 5.A).

Magnification of x1000 times allows us to see that the edges of the cells can be not only rectangular, but also beveled at the ends (Fig. 5.B). Through the first layer of integumentary cells, we can see a cluster of ellipsoidal cells (Fig. 5.C 1), which are chaotically arranged in dense rows and densely filled with spherical inclusions of lipid inclusions (Fig. 5.C 2), which, when interacting with Sudan III, are colored orange (Fig. 5.D 3). Also, at a magnification of x1000, single prismatic crystals are present in the cells (Fig. 5.D 4).

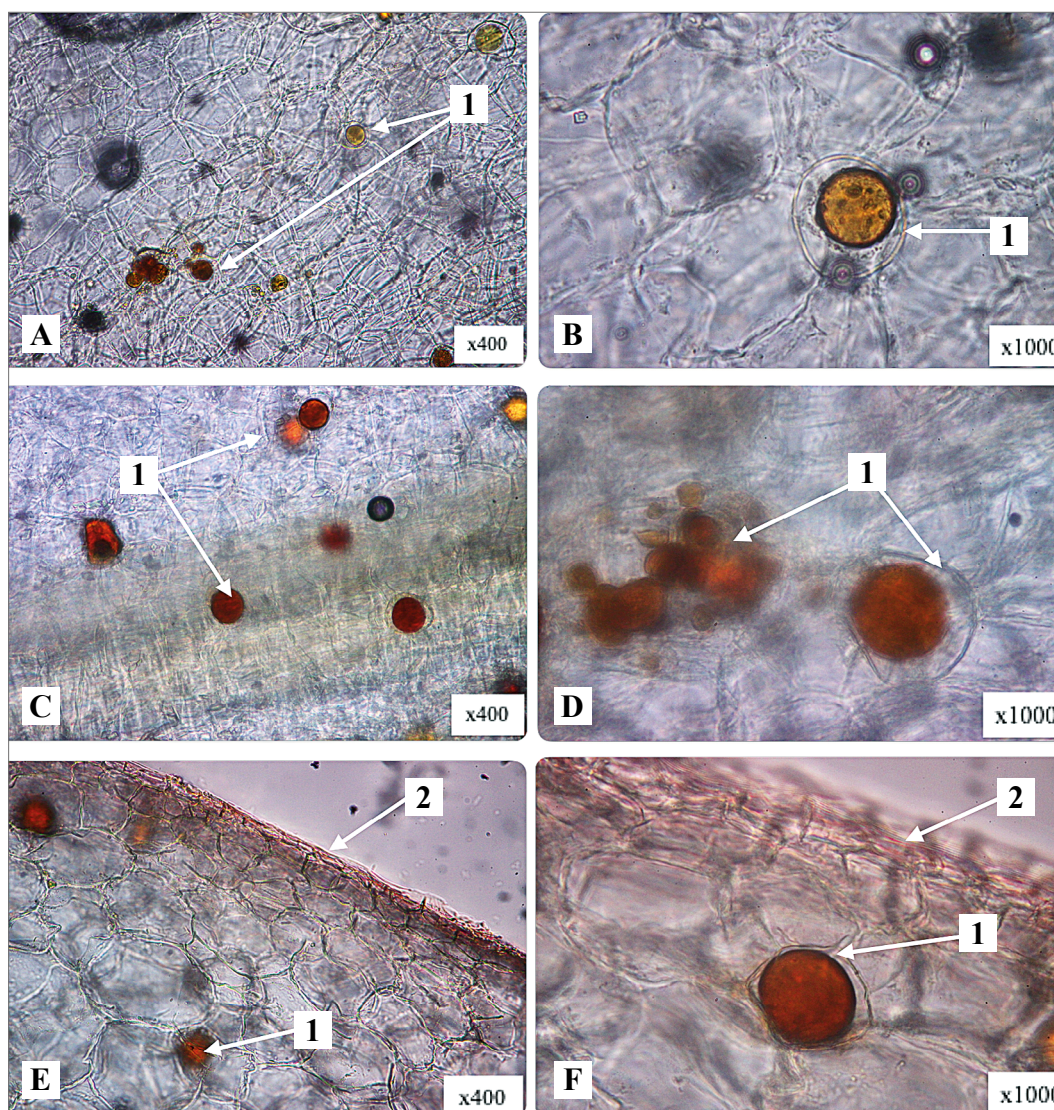


Fig. 4. The result of the reaction with Sudan III for the detection of lipid substances on the outer (A, B) and inner (C, D) surfaces of the fruit and in the cross-section through the capsule (E, F) of *E. cardamomum* as a result of the reaction: A, C, E – x400, B, D, F – x1000; 1. – idioblast cell with essential oil, 2. – cutin layer.

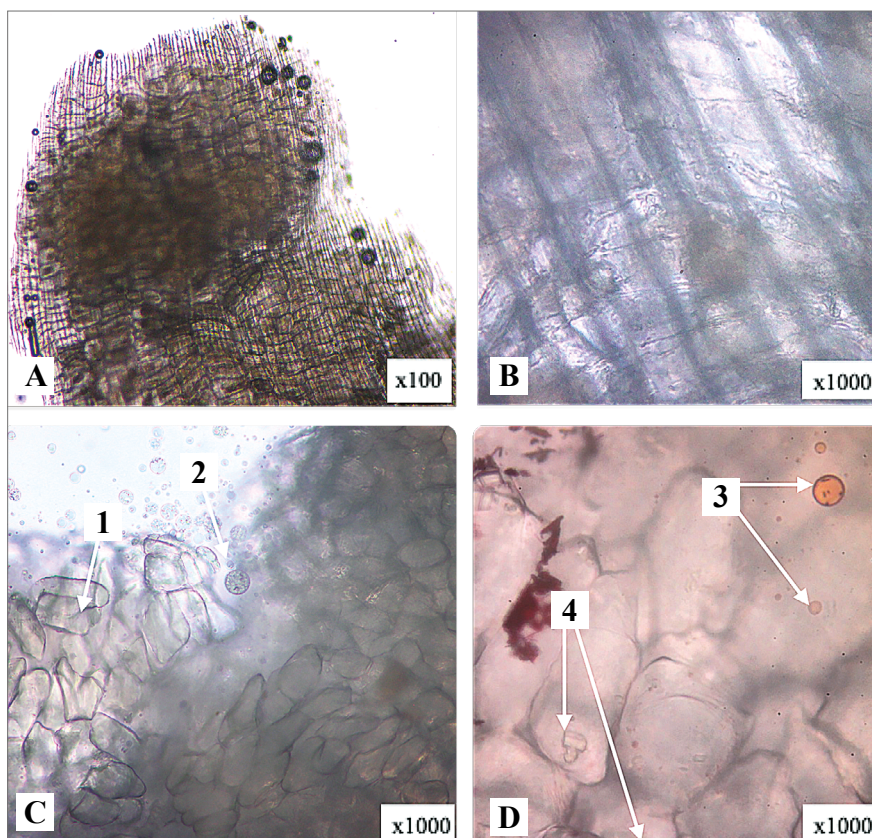


Fig. 5. Light microscopy of the surface of *E. cardamomum* seeds: A – x100, B–D – x1000, 1. – cells filled with reserve substances, 2. – lipid inclusions, 3 – the result of reaction with Sudan III, 4 – single crystals.

Scanning electron microscopy

The study of the fruit surface under a scanning electron microscope revealed a deeply wrinkled surface with numerous plates of epicuticular wax, represented by scarious and unevenly edged, uniformly oriented plates (Fig. 6 A, B). The cuticle is striated, with flattened projections and wavy contours. The surface relief is uneven, with periclinal walls raised relative to anticlinal walls.

The electron scanning microscopy of cardamom seeds showed an unevenly wavy surface structure with transverse striations of the layers and a large amount of epicuticular wax on the seed surface. The base of the seed is widened, and the apex is blunt, narrowed, thus creating an obovate shape (Fig. 6 C, D).

Determination of polysaccharides quantitative content

For the quantitative determination of polysaccharide content, we selected raw materials: fruits, pericarp and seeds, which were ground in a ceramic mortar (Fig. 7).

Extracts were prepared from the raw materials according to the standard method (State Pharmacopoeia of Ukraine, add. 5, 2021). The quantitative determination of polysaccharides in fruits, pericarp and seeds of *E. cardamomum* was carried out in accordance with SPhU 2.5 Monograph “*Plantaginis majoris folia*^N”. A threefold increase in ethanol was added to 25 ml of the extracts obtained. The extracts with the addition of ethanol were left to cool for an hour and then centrifuged for half an hour. The resulting precipitate was filtered with filter paper and dried to a constant weight (Fig. 8).

The content of polysaccharides in terms of dry matter in the studied samples was: in pericarp – $4.7 \pm 0.11\%$, in fruit – $2.8 \pm 0.09\%$, in seeds – $2.22 \pm 0.06\%$.

The highest quantitative content of polysaccharides was found in cardamom pericarp – 4.7%, and the lowest in seeds – 2.22%. The fruits showed an average result, with the same amount of raw materials taken - 5 g, which can be

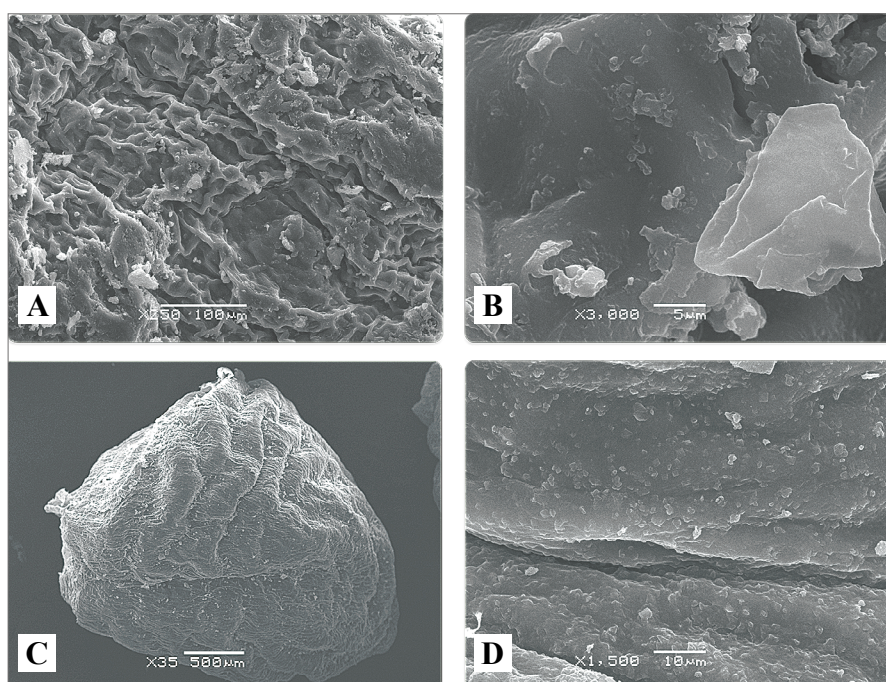


Fig. 6. Electron scanning microscopy of the surface of the capsule (A, B) and seed (C, D) of *E. cardamomum*.



Fig. 7. The crushed raw material of *E. cardamomum*



Fig. 8. The filtered precipitate is ready for complete drying.

explained by the different weight ratio of seeds and pericarp in cardamom fruits.

Table 1 Quantitative content of polysaccharides in different types of medicinal plant materials

Medicinal plant materials	% polysaccharides	Note
<i>Plantaginis majoris folia</i>	Not less than 12 - 14,7	[11]
<i>Parthenocissus quinquefolia folia</i>	4,9	[12]
<i>Ocimi basilici folia</i>	4,44	[13]
<i>Elaeagni angustifolia fructus</i>	3,48	[14]
<i>Teucrium chamaedrys herba</i>	3,20	[15]
<i>Teucrium montanum herba</i>	2,81	[15]
<i>Thymus serpyllum herba</i>	0,28	[16]

Having analyzed the literature on alternative sources of polysaccharides, it should be noted (Table 1) that cardamom fruits, although they cannot compete with the main pharmacopoeial plant materials containing polysaccharides, may well serve as an alternative source.

Conclusions

A detailed morphological and anatomical analysis of the most important diagnostic features of cardamom fruits, pericarp and seeds using light and electron scanning microscopy was carried out: idioblasts with essential oil, cutin layer, wax flakes on the surface of seeds, which will allow

to separate the fruits of this species from possible impurities.

Finally, it can be noted that the quantitative determination of the content of the sum of polysaccharides in fruits, pericarp and seeds of *E. cardamomum* according to the methodology from the monograph DFU 2.5 “*Plantaginis majoris folia*” [11] found that all parts of the fruit contain polysaccharides. Although the content is not as high as in the leaves of greater plantain, which range from 12% to 14.7%, but still the pericarp can be used as an additional source of polysaccharides with 4.7%. Such use will ensure the waste-free use of cardamom in the medical, pharmaceutical and food industries, since seeds rich in volatile essential oils are used for industrial purposes.

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 author contribution

[0009-0006-5021-798X](https://orcid.org/0009-0006-5021-798X) (B, C, D) Solytk Olga
[0000-0002-8095-4255](https://orcid.org/0000-0002-8095-4255) (A, E, D, F) Makhinya

Larysa

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

REFERENCES

1. Teresa-Martínez GD, Cardador-Martínez A, Téllez-Pérez C, Allaf K, Jiménez-Martínez C, Alonzo-Macías M. Effect of the Instant Controlled Pressure Drop Technology in Cardamom (*Elettaria cardamomum*) Essential Oil Extraction and Antioxidant Activity. *Molecules*. 2022 May 26;27(11):3433. doi: 10.3390/molecules27113433. PMID: 35684370; PMCID: PMC9182323.
2. Frencken JE, Sharma P, Stenhouse L, Green D, Laverty D, Dietrich T. Global epidemiology of dental caries and severe periodontitis - a comprehensive review. *J Clin Periodontol*. 2017 Mar;44 Suppl 18:S94-S105. doi: 10.1111/jcpe.12677. PMID: 28266116.
3. Konkel JE, O'Boyle C, Krishnan S. Distal Consequences of Oral Inflammation. *Front Immunol*. 2019 Jun 25;10:1403. doi: 10.3389/fimmu.2019.01403. PMID: 31293577; PMCID: PMC6603141.
4. Bhatti HN, Zafar F, Jamal MA. Evaluation of phenolic contents and antioxidant potential of methanolic extracts of green cardamom [*Elettaria cardamomum*]. *Chem Asian J*. 2010 Jun 22(6): 4787-4794.

5. Cárdenas Garza GR, Elizondo Luévano JH, Bazaldúa Rodríguez AF, Chávez Montes A, Pérez Hernández RA, Martínez Delgado AJ, López Villarreal SM, Rodríguez Rodríguez J, Sánchez Casas RM, Castillo Velázquez U, Rodríguez Luis OE. Benefits of Cardamom (*Elettaria cardamomum* (L.) Maton) and Turmeric (*Curcuma longa* L.) Extracts for Their Applications as Natural Anti-Inflammatory Adjuvants. *Plants* (Basel). 2021 Sep 14;10(9):1908. doi: 10.3390/plants10091908. PMID: 34579443; PMCID: PMC8467221.
6. Ivanović M, Makoter K, Islamčević Razboršek M. Comparative Study of Chemical Composition and Antioxidant Activity of Essential Oils and Crude Extracts of Four Characteristic Zingiberaceae Herbs. *Plants* (Basel). 2021 Mar 8;10(3):501. doi: 10.3390/plants10030501. PMID: 33800364; PMCID: PMC7999660.
7. Ballester P, Cerdá B, Arcusa R, García-Muñoz AM, Marhuenda J, Zafrilla P. Antioxidant Activity in Extracts from Zingiberaceae Family: Cardamom, Turmeric, and Ginger. *Molecules*. 2023 May 11;28(10):4024. doi: 10.3390/molecules28104024. PMID: 37241765; PMCID: PMC10220638.
8. Ashokkumar K, Murugan M, Dhanya MK, Warkentin TD. Botany, traditional uses, phytochemistry and biological activities of cardamom [*Elettaria cardamomum* (L.) Maton] - A critical review. *J Ethnopharmacol*. 2020 Jan 10;246:112244. doi: 10.1016/j.jep.2019.112244. Epub 2019 Sep 18. PMID: 31541721.
9. Souissi M, Azelmat J, Chaieb K, Grenier D. Antibacterial and anti-inflammatory activities of cardamom (*Elettaria cardamomum*) extracts: Potential therapeutic benefits for periodontal infections. *Anaerobe*. 2020 Feb;61:102089. doi: 10.1016/j.anaerobe.2019.102089. Epub 2019 Aug 17. PMID: 31430531.
10. Державна Фармакопея України, Д. Ф. ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів, доп. 1. 2015. С. 376-392.
11. Державна Фармакопея України, Д. Ф. ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів, доп. 5. 2021. С. 299-300.
12. Makhynia L, Yemelianova O. Anatomical and phytochemical study leaves of *Parthenocissus quinquefolia* (L.) Planch. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*. 2023 Jan 3:108-112. doi: 10.32782/2522-9680-2023-3-108.
13. Писклинець І, Махія Л. Анатомічне та фітохімічне дослідження листків *Ocimum basilicum* (L.). *USMYJ [інтернет]*. 30, Вересень 2024 [цит. за 02, Березень 2025];149(3):156-65. доступний у: <https://mmj.nmuofficial.com/index.php/journal/article/view/444>.
14. Гергель ЄМ, Коновалова ОЮ, Джан ТВ, Васюк ЄА. Дослідження вмісту вуглеводів у плодах маслинки багатоквіткової (*Elaeagnus multiflora* L.) та маслинки вузьколистої (*Elaeagnus angustifolia* L.). *Фармацевтичний журнал*, 2011;(6), 96.
15. Анзіна КМ, Гудзенко А В. Вивчення вмісту полісахаридів у траві самосилу гайового та самосилу гірського. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2022;16(2):131-135. doi: 10.33250/16.02.131.
16. Зарівна НО. ВИЗНАЧЕННЯ КІЛЬКІСНОГО ВМІСТУ ПОЛІСАХАРИДІВ У РІДКОМУ ЕКСТРАКТІ ЧЕБРЕЦЮ ПОВЗУЧОГО, ВИБІР КІЛЬКІСНИХ КРИТЕРІЇВ ЯКОСТІ. *mcch [інтернет]*. 27, Квітень 2023 [cited 02, Березень 2025];(1):88-91. Available at: <https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/MCC/article/view/13745>

Морфолого-анатомічне дослідження та кількісне визначення полісахаридів у плодах, оплоднях та насінні *Elettaria cardamomum* L.

Ольга Солтик, Лариса Махія

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

Corresponding Author:

Olga Soltyk

nik23380@gmail.com

Анотація. *E. cardamomum* офіційно включений до Фармакопей Індії, Великобританії та Сполучених Штатів Америки [1]. Для нашої країни він є спецією і в медичних цілях не застосовується. Вивчення макро- і мікроскопічної структури плодів та насіння, а також хімічних компонентів, зокрема полісахаридів, дозволить розробити методи контролю якості сировини на плоди з насінням *E. cardamomum*. Такий підхід розширить використання рослинних

препаратів з використанням кардамону в Україні. Крім того, забезпечить безвідходне використання кардамону в медичній, фармацевтичній та харчовій галузях, оскільки для промислових цілей використовують тільки насіння багате на леткі ефірні олії, а оплодні утилізують. У статті проаналізовано сучасні літературні дані щодо фітохімічного складу, застосування у фармації та медицині *E. cardamomum*. Встановлено основні морфометричні ознаки плодів і насіння *E. cardamomum*, які відіграють ключову роль в ідентифікації виду. Досліджено анатомічні особливості плодів та насіння *E. cardamomum* під світловим та електронним мікроскопами, виявлено низку міроморфологічних ознак, зокрема, ідіобласти з ефірною олією, кутиновий шар, воскові лусочки на поверхні насіння. Проведено кількісне визначення полісахаридів в насінні, плодах та оплоднях *E. cardamomum*. Найвищий вміст полісахаридів виявлено у оплоднях - 4,7%, середній у плодах - 2,8% та найнижчий у насінні - 2,22%.

Keywords. *Elettaria cardamomum*, полісахариди, коробочка, насіння, світлова мікроскопія, електронна скануюча мікроскопія.



Copyright: © 2025 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: 614.35:615.1:658.628:339.146.4](477)

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.2\(154\).2025.173-182](https://doi.org/10.32345/USMYJ.2(154).2025.173-182)

Received: February 05, 2025

Accepted: June 07, 2025

Pharmaceutical provision as a complex work of pharmacy stakeholders

Myroslava Hubar¹, Natalia Sholoiko²

¹ PhD student and Assistant, department of organization and economy of pharmacy, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

² Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, department of organization and economy of pharmacy, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Corresponding Author:

Myroslava Hubar

myroslava.hubar@ukr.net

Abstract: *pharmaceutical provision plays a leading role in maintaining the proper level of public health and social security. From the perspective of a holistic approach, the pharmaceutical provision system is an integrated structure that combines the processes of manufacturing and circulation of medicines, as well as the implementation of pharmaceutical care and services. However an approach, that would characterize pharmaceutical provision as a complex work of its stakeholders and would describe the role of each of them, has not been formulated yet. The aim of the research was to characterize the approach according to which pharmaceutical provision is a complex work of stakeholders of the pharmacy field and to describe their roles in its context. For the stated purpose, we used content analysis, logical and system analyses. Printed and electronic open information sources, current legislation of Ukraine, and scientometric databases were the materials of our research. As a result of the data analysis, we identified the main stakeholders of pharmaceutical provision system – pharmacies, pharmaceutical manufacturers, wholesale pharmaceutical companies and the state. Pharmacies are a key link for proper functioning of pharmaceutical provision system because their employees are in direct contact with consumers of medicines and medical devices, thus providing pharmaceutical care and pharmaceutical services. It is obvious that the vast majority of medicines is industrially produced, so manufacturing pharmaceutical companies may be considered as flagships of pharmaceutical provision. Their activities promote the development of medicines, around which, in fact, the system of pharmaceutical provision revolves. The work of wholesale pharmaceutical companies creates and maintains supply chains, thereby ensuring continuity and the physical availability of medicines. Pharmaceutical logistics is quite specific with the highest level of responsibility and unconditional compliance with international standards. The state implements pharmaceutical provision for the population through different mechanisms of organizational, economic, social, controlling, legal and educational nature. The generation and support of state authorized bodies and institutions, the approval of national and sectoral regulations help to clearly establish rules for the functioning of all participants in pharmaceutical provision, outline their responsibilities, duties, and rights, and protect consumers of medicines at the same time. And only the coordinated work of all stakeholders can ensure effective pharmaceutical provision to meet society's needs for its own safety and health.*

Keywords: [Drugs](#); [Medication Therapy Management](#); [Pharmaceutical Care](#); [Pharmaceutical Products](#); [Pharmacy Services](#); State Medicine Health Care Economics And Organizations.

Introduction

Pharmaceutical provision plays a leading role in maintaining the proper level of public health and social security. Even temporary unavailability of necessary medicines can cause a real panic among the population, which we observed during the COVID-19 pandemic and during Russia's armed aggression against Ukraine.

According to researchers, the term "pharmaceutical provision" should be considered as an organizational, legal and socio-economic subsystem in the domestic health care system, the purpose of which is to provide high-quality and affordable pharmaceutical care to the population by entities of the pharmaceutical sector of the health care industry, including state institutions, on the principles of the rule of human rights, with certain indicators of the socio-economic efficiency of the specified subsystem, which characterize the state of pharmaceutical provision for the population of Ukraine [1].

The effective pharmaceutical provision allows to optimize pharmacotherapy and to improve access to medicines. These issues have been studied by a number of leading scientists: A. Nemchenko [2] and A. Gonchar [3] worked with pharmaceutical provision of the population with cardiovascular diseases and economic affordability of antihypertensive drugs; V. Nazarkina [4] studied the availability of products for special medical purposes to children with phenylketonuria; I. Kostyuk [5] justified the scientific and methodological approaches of improving pharmaceutical provision for children with bronchial asthma; P. Oliynyk [6] highlighted pharmaceutical provision of the population in extreme conditions of martial law; N. Tkachenko's [7,8] and V. Demchenko's [8] publications were dedicated to legal aspects of pharmaceutical provision and pharmaceutical services.

Pharmaceutical provision is an area that is directly within the sphere of state interests, as it affects the state of social welfare, the health of the population, and therefore the development and potential of the entire society [9].

Health care specialists used to consider pharmaceutical provision as a sum of medicines and pharmaceutical care (services) neglecting

the way how medicines became physically and economically available.

From the perspective of a holistic approach, the pharmaceutical provision system is an integrated structure that combines the processes of manufacturing and circulation of medicines, as well as the implementation of pharmaceutical care and services.

However an approach that would characterize pharmaceutical provision as a complex work of its stakeholders and would describe the role of each of them, has not been formulated yet.

Aim

To characterize the approach according to which pharmaceutical provision is a complex work of stakeholders of the pharmacy field and to describe their roles in its context.

Materials and methods

For the stated purpose, we used content analysis, logical and system analyses. Printed and electronic open information sources, current legislation of Ukraine, and scientometric databases were the materials of our research.

Review and discussion

Modern approaches determine pharmaceutical provision as an integrated system that combines the implementation of pharmaceutical care (PC), pharmaceutical services (PS), and drug provision.

As a result of the data analysis, we identified the main stakeholders of the pharmaceutical provision system – pharmacies, pharmaceutical manufacturers, wholesale pharmaceutical companies and the state. All of them are directly engaged in pharmaceutical provision.

Pharmacies are the key link for proper functioning of pharmaceutical provision system. Pharmacy employees are involved in direct contact with consumers of medicines and medical devices, thus providing pharmaceutical care and pharmaceutical services.

According to the updated version of the Law of Ukraine 'On Medicines' (effective from January 1, 2025, No. 2469-IX), pharmaceutical care is a set of organizational, legal, medical, pharmaceutical and socio-economic measures aimed at ensuring effective pharmacotherapy, rational use of medicines, incorporating solving problems with their individual prescription, which includes the participation of a pharmaceutical worker and

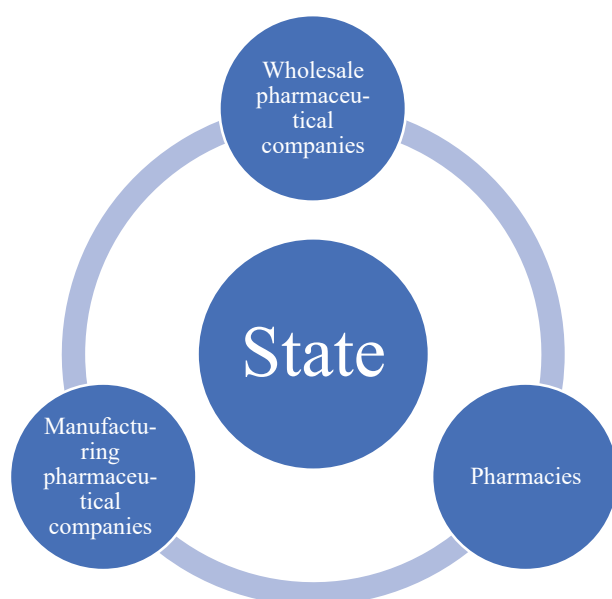


Fig. 1. The schematic drawing of the main stakeholders of the pharmaceutical provision system.

a doctor in the treatment process in terms of substantiating the choice of necessary medicines, advising the patient on their use, monitoring and evaluating the results of pharmacotherapy, achieving optimal clinical results at minimal economic costs, optimizing the system for selecting necessary medicines, as well as generalizing information about them for the population in order to optimize pharmacotherapy [10].

Resolution CM/Res(2020)3 on the implementation of pharmaceutical care for the benefit of patients and health services, adopted by the Committee of Ministers on 11 March 2020 at the 1370th meeting of the Ministers' Deputies, defined, that the principal elements of pharmaceutical care are:

- the central role of the pharmacist;
- the patient-centred care approach;
- collaboration with carers, prescribers and other health care professionals (integrated care);
- prevention, detection and resolution of medication-related problems;
- taking responsibility for optimising medication use in order to improve a patient's health outcomes and quality of life [11].

It is worth to note that pharmaceutical care actively develops due to the use of digital

technologies now. Researchers describe the use of mobile applications [12, 13], telephone consultations or online consultations on various platforms [14, 15]. The processes of writing and transmission of prescriptions have also become digitalized due to the spread and active use of different electronic systems. It has solved some of the problems connected with illegibility of handwritten prescriptions [16].

Certain directions for the remote (distance) supply of quality pharmaceutical care with the support of information, telecommunication technologies and infrastructure may be considered as components of the concept of "telepharmacy" – a tool for creating relationships between a pharmaceutical specialist and a patient and/or a medical specialist in cases where they do not have direct (personal) contact with each other [17, 18].

There is successful experience in creating and developing telepharmacies, which shows high customer satisfaction with the services provided by such healthcare institutions [19].

Changes in the concept, and, accordingly, in society's requirements for the supply of pharmaceutical care to the population, necessitate an increase of the variety of pharmaceutical workers responsibilities.

The aforementioned the updated version of the Law of Ukraine 'On Medicines' (effective from January 1, 2025, No. 2469-IX) also defines the concept of "pharmaceutical service": a service for the supply of pharmaceutical care by a pharmaceutical worker of a pharmacy, in particular during the process of medicines dispensing, which includes the sale, information about its use, education and promotion of a healthy lifestyle for a patient and the provision of information about medicines, including within the framework of ensuring responsible self-medication in accordance with the protocols of pharmacists [10].

Researchers have established that 7 types of pharmaceutical services can be provided now, for example:

1. pharmacotherapeutic services aimed to organize proper adherence of medication regimens in accordance with the level of patient compliance;

2. a set of measures that allow to reach effective pharmaceutical care, final product-oriented pharmaceutical services;
3. organization of primary medical care, carrying out sanitary and educational activities;
4. conducting and promoting screening tests in the pharmacy;
5. active participation in socially important projects and events (against drug addiction, obesity etc.);
6. helping to preserve public health and to maintain a decent quality of life for citizens;
7. other modern services, for example, participation in the centralized collection of unused pharmaceutical products, their packaging, etc [20].

However, in the report of the International Pharmaceutical Federation (FIP) («Pharmacy: a global overview 2015-2021». Workforce, medicines distribution, practice, regulation and remuneration»), that presents the results of an analysis of the pharmaceutical services organization in 74 countries around the world, experts counted about 44 pharmaceutical services, that are provided by pharmaceutical workers directly during the communication with clients in a pharmacy [20].

The International Pharmaceutical Federation also emphasizes that pharmacists can provide a range of primary healthcare services, including vaccinations, screening and management of chronic non-communicable diseases, the management of common ailments (including prescribing authority for common conditions), improving the use of medicines and addressing antimicrobial resistance. This needs to be supported by enabling legislation, policies and regulations, but also by an appropriate funding and remuneration models that ensure their sustainability and equity of access [21].

Payment structures and reimbursement models for pharmaceutical care services vary widely, which can be a barrier to widespread adoption. Providing standardized reimbursement systems that recognize the value of pharmacist services is essential [22].

Researches suggest that high-quality pharmaceutical care can positively impact clinical,

humane, and economic outcomes for conditions such as chronic renal failure [23], hypertension [24], and diabetes [25]. We believe that this trend could significantly reduce the burden of chronic diseases on the healthcare system.

We would like to highlight some ethical and deontological aspects of providing pharmaceutical care and pharmaceutical services. Taking into account that patients' personal information is shared with healthcare specialists during the communication, pharmaceutical workers must be extremely careful and delicate. Pharmacists must ensure that patients' confidentiality is respected and they are treated impartially, in accordance with the Ethics Code of Pharmacists of Ukraine [26].

One of the main tasks of any pharmacy is to dispense medicines to the population. It is obvious that the vast majority of medicines is industrially produced, so manufacturing pharmaceutical companies may be considered as flagships of pharmaceutical provision. It is possible to use medicines in order to treat, prevent, diagnose, recover or improve physiological functions due to the production activities of pharmaceutical companies.

According to the rules of Good Manufacturing Practice, the pharmaceutical company is obliged to manufacture medicines in such a way as to ensure their compliance with their intended purpose, the requirements of the registration dossier or the investigational medicinal product dossier for clinical trials (as applicable), and to eliminate the risk to patients associated with insufficient safety, quality, or efficacy of medicines [27].

Pharmaceutical industrial enterprises develop pharmaceutical science and advanced technologies, employ a large number of pharmaceutical specialists and specialists in related fields, and make medicines more accessible through the production of generic drugs.

It is also needed to underline that not only large industrial enterprises can be manufacturers of drugs. It is well known that a pharmacy (if it has a special license, the necessary conditions, equipment and workforce) can also be a kind of manufacturer of drugs. Such production is called extemporaneous.

Pharmaceutical logistics is vitally important link, that ensure that the pharmaceuticals reach the right people in the right place on time. Taking into consideration the distances that medicines have to cross to be available in every corner of Ukraine, pharmaceutical distributors play an essential role because of their great importance in shaping the market structure and increasing the circulation of medicines [28].

The principal task of a pharmaceutical distributor is to coordinate the interests of manufacturers, commercial retail sector entities, medical organizations and the state. Distributors work in all three sectors of the Ukrainian pharmaceutical market:

- 1) commercial retail segment;
- 2) hospital segment;
- 3) public procurement market [28].

Logistics in the pharmaceutical industry is quite specific with the highest level of responsibility and unconditional compliance with all 7R rules: maintaining the highest quality of products, delivering them within a specified time, compliance with storage and transportation conditions, compliance with certification, licensing, and documentary support, the level of service must be exceptionally high because any non-compliance with conditions may result as a danger for human health [29].

In our opinion, the work of logistics intermediaries is very special because a relatively small amount of pharmaceutical specialists are involved in logistics processes, but the results of this work have a great impact on the activities of pharmacies and consumers, thereby ensuring supply chains continuity and the physical availability of medicines.

In terms of organizational and legal forms of activity, the state implements pharmaceutical provision for the population through voluntary and compulsory medical insurance and reimbursement of the cost of pharmaceutical care. In addition, preferential distribution of medicines and medical devices is a supplementary form of pharmaceutical provision functioning in domestic and foreign health care systems [1].

The state is also able to influence pharmaceutical provision by regulating of pharmaceutical sector. These measures involve the use of a system

of state orders, licensing, pricing, setting standards and controlling the production, circulation and use of some drugs, establishing rules for prescribing and dispensing drugs, etc.

The establishment and support of state authorized bodies and institutions, the approval of national and sectorial guidelines help to clearly set the rules for the functioning of all participants in pharmaceutical provision, outline their responsibilities, duties, and rights, and protect consumers of medicines at the same time.

To our mind, the state also influences pharmaceutical provision by giving high-quality pharmaceutical and medical education on its territory in higher education institutions.

In Ukraine, this mechanism works thanks to approved educational and professional standards, as well as the introduction of the Unified State Qualification Examination (EDKI) – the main form of certification of applicants for the field of knowledge “22 Health Care”. This exam was introduced in 2019 to ensure a high level of training of health care workers and unify the standards of their education. The exam results are a criterion for determining the professional suitability of a graduate and issuing a higher education diploma [30].

Internship, regulated by the Regulations on Internship and Secondary Medical (Pharmaceutical) Specialization, approved by the Order of the Ministry of Health of Ukraine dated June 22, 2021 No. 1254, facilitate to increase the level of practical and theoretical training of pharmacist interns, their professional readiness for independent activity in their specialty, which, we believe, also has a positive effect on the further pharmaceutical provision of the population [31].

We also see the certification of pharmacists as a way to improve pharmaceutical provision, since it is carried out with the aim of increasing professional skills, responsibility for the efficiency and quality of work. It is an important form of moral and material stimulation aimed at improving the activities of pharmacy enterprises of all forms of ownership engaged in pharmaceutical activities [32].

Conclusions

Pharmaceutical provision plays a leading role in maintaining the proper level of public health

Table 1. The roles of defined stakeholders in pharmaceutical provision system

Stakeholder	Description of its role in pharmaceutical provision
Pharmacies	• providing pharmaceutical care and pharmaceutical services; • "telepharmacy" options.
Pharmaceutical manufacturing companies	• medicines manufacturing; • development of pharmaceutical science and advanced technologies; • hiring of a large number of pharmaceutical specialists and specialists in related fields; • making medicines more accessible through the production of generic drugs.
Wholesale pharmaceutical companies	• ensuring physical availability of medicines; • unconditional compliance with all 7R rules.
State	• voluntary and compulsory medical insurance; • reimbursement of the cost of pharmaceutical care; • reimbursement of the cost of medicines; • preferential distribution of medicines and medical devices; • regulating of pharmaceutical sector (state orders, licensing, pricing, setting standards and controlling the production, circulation and use of some drugs, establishing rules for prescribing and dispensing drugs, etc); • establishment and support of state authorized bodies and institutions; • approval of national and sectorial guidelines; • providing pharmaceutical and medical education.

and social security. Nowadays it is an integrated system that combines the implementation of pharmaceutical care, pharmaceutical services and the provision of medicines. It is necessary to combine the work of pharmacies, pharmaceutical manufacturing companies, wholesale pharmaceutical companies and the state for the successful functioning of such a system.

Pharmacies are the key link for proper functioning of pharmaceutical provision system because their employees are in direct contact with consumers of medicines and medical devices, thus providing pharmaceutical care and pharmaceutical services.

Pharmaceutical care, as a complex of measures of various nature, is aimed to ensure rational and safe pharmacotherapy of patients, optimize costs, and prevent undesirable occurrences during treatment. The rapid development of modern information and telecommunication technologies helps to improve the quality of pharmaceutical care.

Pharmaceutical services include the sale, information about drug use, education and promotion of a healthy lifestyle for a patient and the spreading of information about medicines, ensuring responsible self-medication in

accordance with the protocols of pharmacists. High-quality pharmaceutical care can positively impact clinical, humane, and economic outcomes for certain conditions. We firmly believe that this trend could significantly reduce the burden of chronic diseases on the healthcare system.

Manufacturing pharmaceutical companies may be considered as flagships of pharmaceutical provision because their activities promote the development of medicines, around which, in fact, the system of pharmaceutical provision revolves. In fact both industrial facilities and compounding pharmacies can act as manufacturers of medicines.

Pharmaceutical logistics is vitally important link, that ensure that the pharmaceuticals reach the right people in the right place on time. The work of wholesale pharmaceutical companies creates and maintains supply chains, thereby ensuring continuity and the physical availability of medicines. Logistics in the pharmaceutical industry is quite specific with the highest level of responsibility and unconditional compliance with all 7R rules.

In terms of organizational and legal forms of activity, the state implements pharmaceutical provision for the population through voluntary and

compulsory medical insurance, reimbursement of the cost of pharmaceutical care and medicines, preferential distribution of medicines and medical devices.

A system of state orders, licensing, pricing, setting standards and controlling the production, circulation and use of some drugs, establishing rules for prescribing and dispensing drugs are the main ways of pharmaceutical sector regulating.

The establishment and support of state authorized bodies and institutions, the approval of national and sectoral guidelines help to clearly set the rules for the functioning of all participants in pharmaceutical provision, outline their responsibilities, duties, and rights, and protect consumers of medicines at the same time.

The state also influences pharmaceutical provision by giving quality pharmaceutical and medical education on its territory in higher education institutions and by controlling the level of acquired knowledge.

And only the coordinated work of all stakeholders can ensure effective pharmaceutical

provision to meet society's needs for its own safety and health.

Financing

This study did not receive external funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest regarding this study, including financial, personal, authorship, or other, that could influence the study and its results presented in this article.

Consent to publication

Since this study was performed without the participation of patients, we did not obtain consent to publication of this work from the patients.

ORCID ID and Autor contributions

[0000-0001-6588-0932](https://orcid.org/0000-0001-6588-0932) (A, B, D) Myroslava Hubar

[0000-0002-5083-7218](https://orcid.org/0000-0002-5083-7218) (E, F) Natalia Sholoiko

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

1. Кубарева ІВ, Котвіцька АА. Дослідження науково-практичних аспектів формування фармацевтичної термінології. Соціальна фармація в охороні здоров'я [Інтернет]. 14, Червень 2017 [цитовано 2025 лютий 01];3(2):34-40. Доступно з: <https://doi.org/10.24959/sphhcej.17.74>
2. Немченко, АС., Попова ІА., Демченко НВ. Дослідження фармацевтичного забезпечення хворих на серцево-судинні захворювання в рамках програми «Доступні ліки». Health & Education 2024 May 23 [цитовано 2025 лютий 02];(1):121–130. Доступно з: <https://doi.org/10.32782/health-2024.1.16>
3. Гончар АО, Шолойко НВ, Комаріда ОО. Реімбурсація комбінованих антигіпертензивних лікарських засобів в Україні: аспекти їх включення та зовнішнього референтного ціноутворення. Фармацевтичний журнал [Інтернет]. 29, Грудень 2022 [цитовано 2025 лютий 01];(6):53-9. Доступно з: <https://doi.org/10.32352/0367-3057.6.22.06>
4. Назаркіна В, Тутук В. Аналіз забезпечення дітей, хворих на фенілкетонурію, продуктами. Здоров'я та освіта [Інтернет]. 2023 рік [цитовано 2025 лютий 01];(1):50–5. Доступно з: <http://dx.doi.org/10.32782/health-2023.1.10>
5. Костюк ІА. Науково-методичні підходи до удосконалення фармацевтичного забезпечення дітей, хворих на бронхіальну астму [кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису]. м. Київ: Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика; 2020. Доступно з: <http://ir.library.nmu.com/handle/123456789/3782>
6. Олійник П.В., Чухрай І.Л., Олійник С.П. Фармацевтичне забезпечення населення в умовах воєнного стану: аналіз і перспективи. Фармацевтичний часопис [Інтернет]. 2023 [цитовано 2025 лютий 02];(3):41–7. Доступно з: <http://dx.doi.org/10.11603/2312-0967.2022.3.13468>
7. Ткаченко НО, Маганова ТВ, Демченко ВО. Щодо питання урегулювання послуг, які надаються фармацевтичним фахівцем. У: Основні тенденції сучасного реформування : зб. матеріалів наук.-прак. конф. з міжнар. участю; 20-21 груд. 2023 р.; м. Запоріжжя. Запоріжжя : ЗДМФУ; 2024. 44-45. Доступно з: <http://dspace.zsmu.edu.ua/handle/123456789/21252>
8. Ткаченко НО, Демченко ВО, Литвиненко ОВ, Маганова ТВ. Сучасний стан фармацевтичного забезпечення в Україні: правовий аспект. Правові проблеми сучасної трансформації охорони здоров'я : зб. матеріалів всеукр. наук.-практ. конференції з міжнар. участю; 30-31 травня 2023 р.; м. Запоріжжя. Запоріжжя : ЗДМФУ; 2023. 88-90. Доступно з: <http://dspace.zsmu.edu.ua/handle/123456789/19558>

9. Джумутія МБ. Національна служба здоров'я України як спеціальний суб'єкт системи фармацевтичного забезпечення в Україні. Держава та регіони. Серія «Право». [Інтернет]. 2023 [цитовано 2025 лютий 03];(1):365–70. Доступно з: <http://dx.doi.org/10.32782/1813-338x-2023.1.60>
10. Закон України «Про лікарські засоби» у редакції від 01.01.2025 2469-IX. 2022. Доступно з: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2469-20#Text>
11. Council of Europe Committee of Ministers Resolution CM/Res(2020)3 on the Implementation of Pharmaceutical Care for the Benefit of Patients and Health Services. Available from: <https://go.edqm.eu/CMRes20203>
12. Кузяків Р. Цифрове Здоров'я як новий підхід до організації та управління сфери охорони здоров'я. Ingeniusua.org [Інтернет]. Доступно з: <https://ingeniusua.org/articles/cifrove-zdorovya-digital-health-yak-noviy-pidkhid-do-organizatsii-ta-upravlinnya-sferi>
13. Crilly P, Jair S, Mahmood Z, Moin Khan A, Munir A, Osei-Bediako I, et al. Public views of different sources of health advice: pharmacists, social media and mobile health applications. The International journal of pharmacy practice [Internet]. 2019 [cited 2025 February 03];27(1):88–95. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/ijpp.12448>
14. Novak H, Tadić I, Falamić S, Ortner Hadžiabdić M. Pharmacists' role, work practices, and safety measures against COVID-19: A comparative study. Journal of the American Pharmacists Association [Internet]. 2021 [cited 2025 February 03];61(4):398–407. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.japh.2021.03.006>
15. Brown S-A, Patel S, Rayan D, Zaharova S, Lin M, Nafee T, et al. A virtual-hybrid approach to launching a cardio-oncology clinic during a pandemic. CardioOncology [Internet]. 2021 [cited 2025 February 03];7(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s40959-020-00088-2>
16. Farghali AA, Borycki EM. A preliminary scoping review of the impact of e-prescribing on pharmacists in community pharmacies. Healthcare (Basel) [Internet]. 2024 [cited 2025 February 03];12(13):1280. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/healthcare12131280>
17. Євтушенко, ОМ., Гриненко АМ. Світовий досвід застосування цифрових технологій у процесі надання фармацевтичної допомоги (фрагмент дослідження). Соціальна фармація в охороні здоров'я [Інтернет]. 2023Feb.2 [цитовано 2025 лютий 01];8(4). Доступно з: <https://doi.org/10.24959/sphhcj.22.273>
18. Корольов МВ, Громовик БП. Важливість телефармації для надання якісної фармацевтичної допомоги населенню. Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів. У: VII науково-практична конференція з міжнародною участю; 23-24 вересня 2020 р.; м. Тернопіль. Тернопіль : ТНМУ; 2020. 205-206.
19. Gil-Candel M, Solana-Altabella A, Vicente-Escrig E, Puplá-Bartoll A, Bodega Azuara J, Pérez-Huertas P, et al. Developing a telepharmacy programme with home medication dispensing and informed delivery in a tertiary hospital: description of the model and analysis of the results. European Journal of Hospital Pharmacy [Internet]. 2023 [cited 2025 February 03];30(2):107–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/ejhp-2021-003194>
20. Панфілова ГЛ, Немченко АС, Хіменко СВ. Організація надання фармацевтичних послуг як сучасний напрямок діяльності аптечних закладів. У: Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція: II Науково-практична інтернет-конференція з міжнародною участю; 21 листопада 2019 р.; м. Харків. Харків: НФаУ; 2019. 278. Доступно з: https://scholar.google.com/citations?view_op=view_citation&hl=ru&user=3aazkCwAAAAJ&cstart=100&pagesize=100&sortby=pubdate&citation_for_view=3aazkCwAAAAJ:M0jly4EgrScC
21. International Pharmaceutical Federation (FIP). Pharmacy care and pharmaceutical services: A high-level policy symposium by FIP and the WHO Regional Office for Europe – Event Report. The Hague: International Pharmaceutical Federation, 2024. Available from: <https://www.fip.org/file/6096>
22. Pascale A. Significance of pharmaceutical care and therapy management. Journal of Applied Pharmacy [Internet]. 2023 [cited 2025 February 03];15(4):0–1. Available from: DOI: 10.35248/1920-4159.23.15.379
23. Okoro RN. COVID-19 pandemic: The role of community pharmacists in chronic kidney disease management supportive care. Research in social & administrative pharmacy [Internet]. 2021 [cited 2025 February 03];17(1):1925–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.sapharm.2020.07.008>
24. Li Y, Liu G, Liu C, Wang X, Chu Y, Li X, et al. Effects of pharmacist intervention on community control of hypertension: A randomized controlled trial in Zunyi, China. Global health, science and practice [Internet]. 2021 [cited 2025 February 03];9(4):890–904. Available from: <http://dx.doi.org/10.9745/ghsp-d-20-00505>
25. Abdulrhim S, Sankaralingam S, Ibrahim MIM, Awaisu A. The impact of pharmacist care on diabetes outcomes in primary care settings: An umbrella review of published systematic reviews. Primary care diabetes [Internet]. 2020 [cited 2025 February 03];14(5):393–400. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcd.2019.12.00>
26. Етичний кодекс фармацевтичних працівників України. Доступно з: <https://nuph.edu.ua/etichnijj-kodeks-farmaceutichnih-prac/>
27. Настанова «Лікарські засоби. Належна виробнича практика. СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020. (у редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України від 04 травня 2020 року № 1023). 2009; 356. Доступно з: <https://www.dls>

gov.ua/wp-content/uploads/2020/05/%D0%9D%D0%B0%D1%81%D1%82%D0%B0%D0%BD%D0%BE%D0%B2%D0%B0-%D0%A1%D0%A2-%D0%9D-%D0%9C%D0%9E%D0%97%D0%A3-42-4.0_2020.pdf

28. Могилова АЮ., Григоля ЯД. Сучасний стан та перспективи дистрибуції на фармацевтичному ринку України. Ефективна економіка [Інтернет]. 2021 [цитовано 2025 лютого 01];(1). Доступно з: <http://dx.doi.org/10.32702/2307-2105-2021.1.2>

29. Нечипорук А, Кочубей Д. Фармацевтична логістика в умовах воєнного стану. Commodities and Markets [Internet]. 2023 Jun. [цитовано 2025 лютий 03]23;46(2):4-15. Доступно з: [https://doi.org/10.31617/2.2023\(46\)01](https://doi.org/10.31617/2.2023(46)01)

30. ЄДКІ. Режим доступу: <https://moz.gov.ua/uk/dev-yedki>

31. Наказ МОЗ України № 1254 «Про затвердження Положення про інтернатуру та вторинну лікарську (провізорську) спеціалізацію». 2021. Доступно з: <https://moz.gov.ua/uk/decrees/nakaz-moz-ukraini-vid-22062021--1254-pro-zatverdzhennja-polozhennja-pro-internaturu-ta-vtorinnu-likarsku-provizorsku-specializaciju>

32. Наказ МОЗ України № 818 «Про вдосконалення атестації провізорів та фармацевтів». 2006. Доступно з: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1366-06#Text>

Фармацевтичне забезпечення як комплексна робота стейкхолдерів у фармації

Мирослава Губар¹, Наталія Шолойко²

¹ Здобувачка і асистентка, кафедра організації та економіки фармації, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

² Кандидатка фармацевтичних наук, доцентка, кафедра організації та економіки фармації, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

Corresponding Author:

Myroslava Hubar

myroslava.hubar@ukr.net

Анотація: фармацевтичне забезпечення відіграє провідну роль у підтримці належного рівня здоров'я населення та соціальної безпеки. З точки зору холістичного підходу система фармацевтичного забезпечення населення є інтегрованою структурою, що об'єднує процеси виробництва і обігу лікарських засобів, а також реалізації фармацевтичної допомоги та послуги. Проте підхід, який би характеризував фармацевтичне забезпечення як комплексну роботу його стейкхолдерів та описував роль кожного з них досі не сформульований. Метою нашого дослідження було охарактеризувати підхід, згідно з яким фармацевтичне забезпечення є комплексною роботою стейкхолдерів фармацевтичної сфери і описати їхню роль в його контексті. З вказаною метою ми застосували контент-аналіз, логічний та системний аналізи. Матеріалами нашого дослідження стали друковані та електронні відкриті інформаційні джерела, чинне законодавство України та наукометричні бази даних. У результаті аналізу даних ми визначили основних стейкхолдерів системи фармацевтичного забезпечення – аптеки, компанії-виробники ліків, оптові фармацевтичні компанії та держава. Аптечні заклади є ключовою ланкою для належного функціонування системи фармацевтичного забезпечення, оскільки працівники аптек безпосередньо контактують зі споживачами лікарських засобів та виробів медичного призначення, надаючи таким чином фармацевтичну допомогу та фармацевтичні послуги. Очевидно, що переважна більшість використовуваних лікарських засобів є продуктами промислового виробництва, тож виробники лікарських засобів є свого роду флагманами фармацевтичного забезпечення. Їхня діяльність сприяє розвитку лікарських засобів, навколо яких, власне, і обертається система фармацевтичного забезпечення. Робота оптових фармацевтичних компаній створює та підтримує ланцюги постачання, забезпечуючи тим

самим їхню безперервність, а також фізичну доступність лікарських засобів. Фармацевтична логістика є досить специфічною, з найвищим рівнем відповідальності та безумовним дотриманням міжнародних стандартів. Держава зі свого боку реалізовує фармацевтичне забезпечення населення через різні механізми організаційного, економічного, соціального, контрольного, правового та освітнього характеру. Формування та підтримка уповноважених державних органів та установ, затвердження національних та галузевих настанов сприяють чіткому встановленню правил функціонування всіх учасників фармацевтичного забезпечення, окресленню їхньої відповідальності, обов'язків і прав, а також захисту споживачів лікарських засобів у той самий час. І лише злагоджена робота всіх стейкхолдерів може забезпечити ефективне фармацевтичне забезпечення для задоволення потреб суспільства щодо власної безпеки та здоров'я.

Ключові слова: лікарські засоби, управління фармакотерапією, фармацевтична допомога, фармацевтична продукція, аптечні послуги, економіка та організація державної охорони здоров'я.



Copyright: © 2025 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: 615.015.14.322:582.991.33

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.2\(154\).2025.183-189](https://doi.org/10.32345/USMYJ.2(154).2025.183-189)

Received: April 15, 2025

Accepted: June 11, 2025

Pharmacognostic Study of the Involucre of *Centaurea cyanus* L.: Morphological, Anatomical, and Phytochemical Characteristics

Yeluzaveta Shevchenko, Iryna Cholak

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Corresponding Author:

Yeluzaveta Shevchenko

+380666859050

liza.v.shevchenko09@gmail.com

Abstract: one of the relevant directions for the rational use of raw material resources and reducing the cost of pharmaceuticals is the comprehensive processing of plant materials in the pharmaceutical industry. Often, during harvesting and preparation of medicinal plants, a significant amount of waste remains unused in practice, leading to the loss of valuable biologically active compounds. One such plant is the cornflower (*Centaurea cyanus* L.), belonging to the Asteraceae family. This plant has long been known for its medicinal properties and is widely used in both traditional and official medicine. In medicinal practice, funnel-shaped and tubular flowers of cornflower are mainly utilized due to their pronounced anti-inflammatory, diuretic, antibacterial, immunomodulatory, antioxidant, and capillary-strengthening effects, making them effective for cardiovascular disease prevention. These pharmacological properties result from the presence of a wide range of biologically active compounds, including flavonoids, hydroxycinnamic acids, tannins, and polysaccharides. However, during the harvesting of cornflower blossoms, the involucre is typically discarded, as its pharmacological potential has not been sufficiently investigated. Preliminary studies, however, indicate the promising use of this part due to its high content of biologically active substances. Thus, this study aimed to comprehensively investigate the involucre of cornflower blossoms to determine its chemical composition and evaluate its potential for use in pharmaceutical practice. To achieve this goal, microscopic and phytochemical methods of analysis according to the requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine (SPhU) were employed. Microscopic analysis, conducted using a scanning electron microscope (SEM, JSM-6060LA, Japan), revealed characteristic ultrastructural features, including spiral-twisted multicellular trichomes and elongated stomata located along the central vein of the involucre leaf. Additionally, distinctly visible accumulations of calcium oxalate crystals were identified on the leaf surface. Phytochemical analysis showed a high content of polyphenolic compounds (79.46 ± 0.65 mg/g), significantly exceeding their levels in other plant parts. Additionally, water-soluble polysaccharides and pectins were identified, which are known for their anti-inflammatory, detoxifying, antibacterial, and immunostimulating properties. The obtained results suggest the cornflower involucre as a promising raw material for developing new medicinal products with pronounced therapeutic properties. Further research should focus on clarifying the full spectrum of biologically active substances, thoroughly investigating their pharmacological activities, and optimizing extraction technologies, thereby significantly contributing to the development of the domestic pharmaceutical industry.

Keywords: [Centaurea](#); [Microscopy](#); [Polysaccharides](#); [Phenols](#); [Pectins](#); [Flowers](#).

Introduction

Comprehensive processing of plant raw materials in the pharmaceutical industry is one of the relevant approaches for the rational use of resources, the development of medicinal products with various biological activities, and the reduction of production costs. Often, during the harvesting and preparation of medicinal plants, a significant amount of waste remains unused.

One such plant is the cornflower (*Centaurea cyanus* L.) from the Asteraceae family. For medicinal purposes, the ligulate and tubular flowers are used, which exhibit anti-inflammatory, diuretic, antibacterial, and immunomodulatory effects. These activities are attributed to polyphenolic compounds, such as flavonoids, phenolic acids, tannins, and polysaccharides [1,2,3,4,5,6,7].

In the harvesting of cornflower flowers, the peripheral, blue, ligulate, and partially tubular, violet flowers are plucked. The receptacle and involucre are discarded, as these parts of the plant are insufficiently studied and not utilized [8,9,10].

Since one of the main directions of modern pharmaceutical industry is the zero-waste processing of medicinal plant raw materials, studying the chemical composition of the cornflower involucre is a relevant and timely issue.

Analysis of the literature shows that the extract from the cornflower involucre contains hydroxycinnamic acids – caffeic, succinic, and syringic acids. Subsequent studies of the biological activity of this extract revealed its antioxidant and antibacterial effects [11].

Therefore, it was appropriate to perform a quantitative study of the polyphenolic compounds in the raw material, as well as to fractionate the polysaccharides - whose medicinal properties are associated with cornflower - and to study the macro- and microscopic characteristics of the involucre for the development of quality control methods [12].

Aim

To investigate the quantitative content of polyphenolic compounds in the cornflower involucre, to perform fractionation of polysaccharides with subsequent quantitative

determination of the content of water-soluble polysaccharides and pectin, and to establish the morphological and anatomical characteristics of the raw material.

Materials and methods

The raw material of the cornflower was collected in Kyiv region, Brovary district, near Knyazhichy village. The involucre, flowers, and herb of cornflower were taken for the study.

The quantitative content of polyphenolic compounds in the involucre was determined in methanolic extracts of the raw material using a spectrophotometric method on a 6850 UV/VIS JENWAY spectrophotometer at a wavelength of 750 nm. Folin–Ciocalteu reagent (Sigma-Aldrich®, Germany), a sodium carbonate solution, and distilled water were used as reagents.

Before the spectrophotometric measurements, a calibration curve was constructed for the dependence of the concentration of gallic acid on the optical density of the solution. The total phenolic content was determined in mg/g, expressed as gallic acid equivalents based on the air-dry raw material [13].

For comparative analysis, the content of polyphenolic compounds was also determined in methanolic extracts from the flowers and herb of cornflower.

The quantitative content of water-soluble polysaccharides (WSP) in the involucre was determined by a gravimetric method according to the SPhU monograph “Althaeae radix” [14]. The residue remaining after obtaining the WSP was used to obtain pectic substances (PS). The extraction was carried out twice using a mixture of 0.5% oxalic acid solution and 0.5% ammonium oxalate solution in a 1:1 ratio at a temperature of 80–85°C for 2 hours. Subsequently, the extracts were combined, concentrated, and the pectic substances were precipitated by adding three volumes of 96% ethanol. The precipitate was washed with 96% ethanol, dried, and weighed [15].

For the study of the external characteristics of the cornflower involucre, intact, undamaged raw material was selected.

Microscopic studies of the raw material were carried out using a scanning electron microscope (SEM, JSM-6060LA, Japan). The

ultrastructure of the surface of the cornflower involucre was examined at 10× magnification. The raw material was fixed on brass stubs and coated with a thin layer of gold and platinum in a vacuum chamber.

Results and discussion

The results of the quantitative determination of polyphenols in the methanolic extracts from the involucre, flowers, and herb of cornflower are presented in Fig. 1.

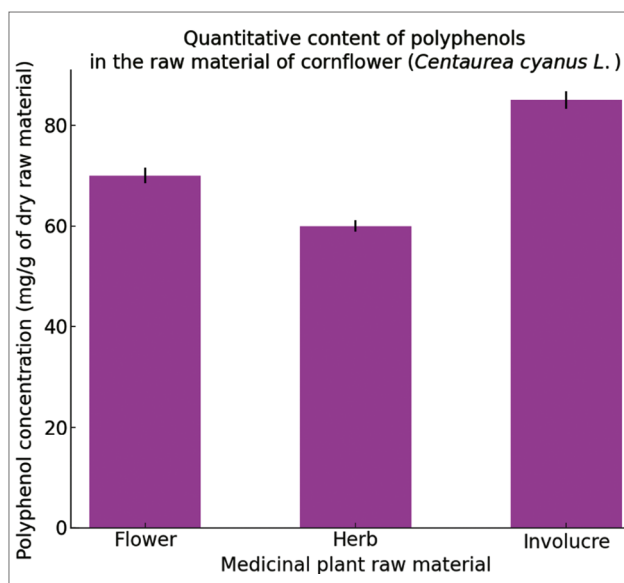


Fig. 1. Quantitative content of polyphenols in the raw material of cornflower (*Centaurea cyanus L.*).

It was found that the highest content of polyphenols was observed in the extracts from the involucre (79.46 ± 0.65 mg/g), while the lowest was in the extracts from the herb (52.61 ± 0.35 mg/g). Since polyphenolic compounds include flavonoids, tannins, phenolic acids, etc., it is reasonable to conduct a more detailed study of these substances to further investigate the effects of extracts from the cornflower involucre on human biological processes.

After fractionation of the polysaccharides from the involucre, fractions of WSP and PS were obtained. The yield of the polysaccharide fraction from the raw material is shown in Fig. 2.

As seen from Table 2, the highest amount of the WSP fraction was present in the flowers and involucre— $12.48 \pm 0.69\%$ and $7.04 \pm 0.017\%$, respectively, while the lowest was in the herb— $3.91 \pm 0.14\%$. In terms of PS content, the flower and herb predominated with $10.3 \pm 0.49\%$ and $8.57 \pm 0.21\%$, respectively, whereas the involucre contained only a negligible amount ($4.82 \pm 0.015\%$).

Macroscopic examination of the cornflower involucre revealed that it has a bell-shaped, multi-row, imbricate structure. The bracts forming the involucre are ovate, acuminate, slightly pubescent, dark green with a dark purple margin at the apex (Fig. 3).

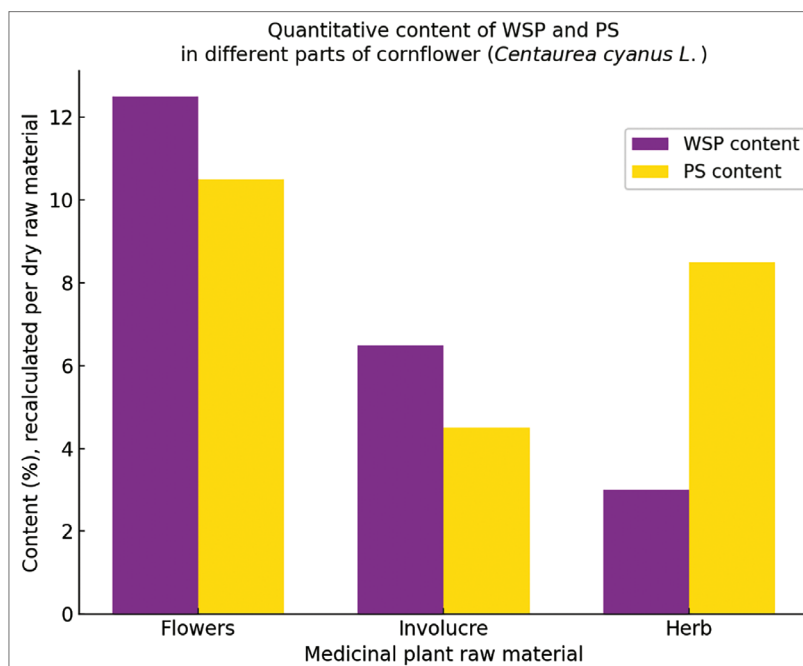


Fig. 2. Quantitative content of WSP and PS in different parts of cornflower (*Centaurea cyanus L.*)



Fig. 3. Involucre of cornflower

Scanning electron microscopy was used to study the ultrastructure of the surface of the involucre leaves. The abaxial surface is densely covered with spirally twisted, multicellular, non-glandular, long covering trichomes (Figs. 4a, 4c) mainly located at the base of the leaf in its central part. These trichomes consist of 3–4 short cylindrical cells and a terminal, spirally twisted long cell. In addition, the surface is also covered with short, unicellular, hook-like trichomes with an acuminate apex (Fig. 4b). Numerous well-

defined, small, elongated stomata are arranged on the abaxial surface, oriented along the midrib (Fig. 4d).

In the central part of the involucre leaf, four-lobed clusters of calcium oxalate crystals are visible (Fig. 5a). The cuticle is well developed and folded. The wax is present in the form of plates and scales in which the stomata are embedded (Fig. 5b).

The adaxial side of the leaf is bare, covered with wax. Stomata and trichomes are absent (Figs. 6a, 6b).

The established main morpho-anatomical diagnostic features of the cornflower involucre (*Centaurea cyanus* L.) can be used for the development of quality control methods for this medicinal plant raw material.

Conclusions

The obtained results offer a solution to the problem of developing resource-saving technologies through the use of waste from the pharmaceutical industry. For the comprehensive utilization of cornflower, we demonstrated

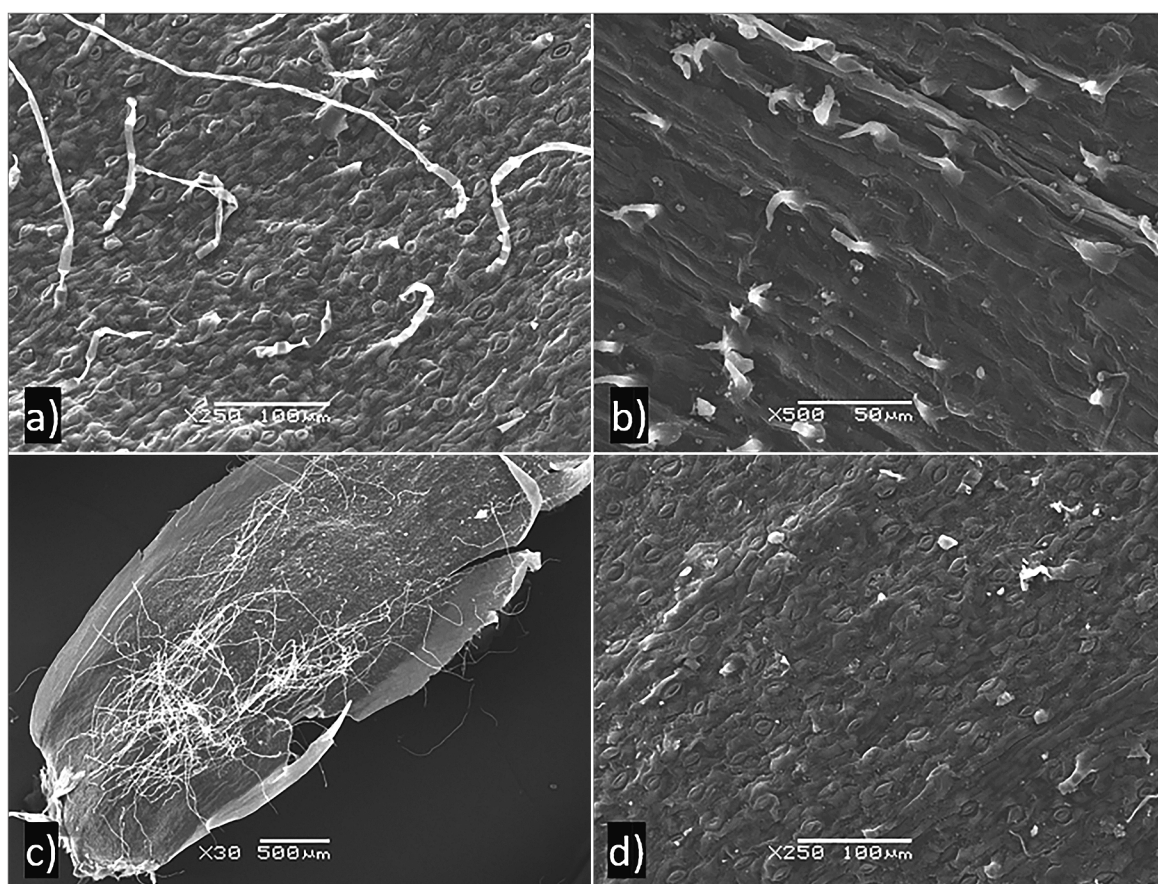


Fig. 4. Scanning electron microscopy of the abaxial surface of the cornflower involucre.

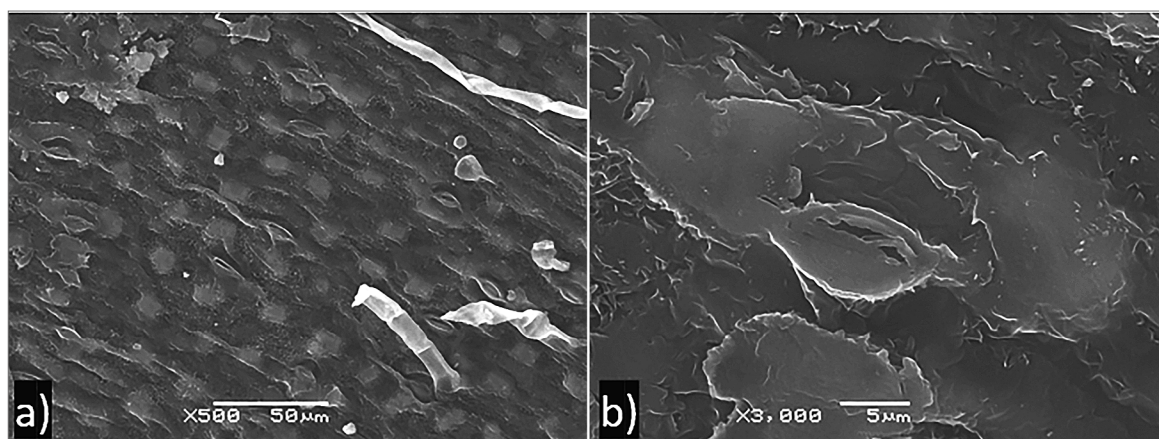


Fig. 5. Scanning electron microscopy of the abaxial surface of the cornflower involucre.

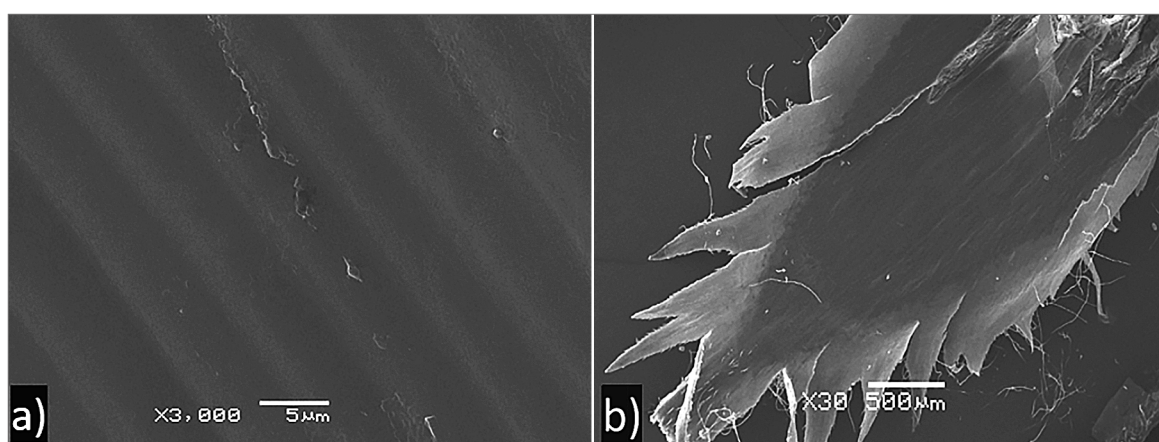


Fig. 6. Scanning electron microscopy of the adaxial surface of the cornflower involucre.

that the involucre possesses a rich chemical composition: polyphenolic compounds, WSP and PS. In terms of polyphenol content, the involucre surpasses the ligulate and tubular flowers as well as the herb, all of which have practical significance. As is well known, these substances exhibit anti-inflammatory, antioxidant, analgesic, and antibacterial activities.

Therefore, it is advisable to continue more detailed studies of the cornflower involucre in order to expand Ukraine's raw material base.

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

[0009-0006-5258-3721](#) (B,C,D) Yeluzaveta Shevchenko

[0000-0003-1833-321X](#) (A,E,F) Iryna Cholak

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

1. Wang A, Liu Y, Zeng S, Liu Y, Li W, Wu D, Wu X, Zou L, Chen H. Dietary Plant Polysaccharides for Cancer Prevention: Role of Immune Cells and Gut Microbiota, Challenges and Perspectives. *Nutrients*. 2023 Jul 3;15(13):3019. doi: 10.3390/nu15133019. PMID: 37447345; PMCID: PMC10347129.

2. Lv M, Guo S, Yang H, Wang Y, Li Y, Li Y, Yi H, He H, Li Z. Synthesis and Anti-Liver Fibrosis Research of Aspartic Acid Derivatives. *Molecules*. 2024 Oct 9;29(19):4774. doi: 10.3390/molecules29194774. PMID: 39407703; PMCID: PMC11477965.
3. Yin M, Zhang Y, Li H. Advances in Research on Immunoregulation of Macrophages by Plant Polysaccharides. *Front Immunol*. 2019 Feb 5;10:145. doi: 10.3389/fimmu.2019.00145. PMID: 30804942; PMCID: PMC6370632.
4. Martins N, Barros L, Ferreira ICFR. In vivo antioxidant activity of phenolic compounds: facts and gaps. *Trends Food Sci Technol*. 2016;48:1-12. doi:10.1016/j.tifs.2015.11.008.
5. Santos-Buelga C. Polyphenols and Human Beings: From Epidemiology to Molecular Targets. *Molecules*. 2021 Jul 12;26(14):4218. doi: 10.3390/molecules26144218. PMID: 34299493; PMCID: PMC8303558.
6. Ayad R, Akkal S. Phytochemistry and biological activities of Algerian *Centaurea* and related genera. In: Rahman A, ed. *Studies in Natural Products Chemistry*. Vol. 63. Elsevier; 2019:357-414. doi:10.1016/B978-0-12-817901-7.00012-5.
7. Haratym W, Weryszko-Chmielewska E, Konarska A. Microstructural and histochemical analysis of aboveground organs of *Centaurea cyanus* used in herbal medicine. *Protoplasma*. 2020 Jan;257(1):285-298. doi: 10.1007/s00709-019-01437-4. Epub 2019 Sep 12. PMID: 31515607; PMCID: PMC6982636.
8. Nguyen NB, Le TT, Kang SW, Cha KH, Choi S, Youn HY, Jung SH, Kim M. Cornflower extract and its active components alleviate dexamethasone-induced muscle wasting by targeting cannabinoid receptors and modulating gut microbiota. *Nutrients*. 2024 Apr 11;16(8):1130. doi:10.3390/nu16081130. PMID: 38674820; PMCID: PMC11054969.
9. Marian E, Vicaș G, Tunde J, et al. A comparative study on the biologic activity of **Centaurea cyanus** versus **Calendula officinalis**. *Farmacia*. 2017;65:940-946.
10. Zhang N, Xie P, Huang K, Yin H, Mo P, Wang Y. The complete chloroplast genome sequence of *Centaurea cyanus* (Asteraceae). *Mitochondrial DNA B Resour*. 2023 Mar 13;8(3):393-397. doi: 10.1080/23802359.2023.2185470. PMID: 36926644; PMCID: PMC10013558.
11. Lockowandt L, Pinela J, Roriz CL, Pereira C, Abreu RMV, Calhelha RC, et al. Chemical features and bioactivities of cornflower (*Centaurea cyanus* L.) capitula: The blue flowers and the unexplored non-edible part. *Ind Crops Prod*. 2019 Mar;128:496-503. doi:10.1016/j.indcrop.2018.11.059.
12. Al-Snafi AE. The pharmacological importance of **Centaurea cyanus** – a review. *Int J Pharm Rev Res*. 2015;5:379-384.
13. Donkor ON, Stojanovska L, Ginn P, Ashton J, Vasiljevic T. Germinated grains—sources of bioactive compounds. *Food Chem*. 2012 Aug 1;135(3):950-959. doi:10.1016/j.foodchem.2012.05.058.
14. Державна Фармакопея України: в 3 т. / ДП «Науково-експертний фармакопейний центр». 2-е вид., Т. 3. Х.: Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр»; 2014. 732 с.
15. Inylieieva M, Karpiuk U. Investigation of water-soluble polysaccharides and pectin substances of fruits and meal of red currant (**Ribes rubrum**), sea buckthorn (**Hippophae rhamnoides**), and feijoa (**Acca sellowiana**). *Ukr Sci Med Youth J*. 2023;(2(139)):113-120. doi:10.32345/USMYJ.2(139).2023.113-120.

Фармакогностична характеристика обгортки волошки синьої (*Centaurea cyanus* L.): морфологічні, анатомічні та фітохімічні особливості

Єлизавета Шевченко, Ірина Чолак

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

Corresponding Author:

Yeluzaveta Shevchenko

+380666859050

liza.v.shevchenko09@gmail.com

Анотація. Одним з актуальних напрямків раціонального використання сировинних ресурсів та зниження собівартості лікарських засобів є комплексна переробка рослинної сировини в фармацевтичній промисловості. Часто при заготівлі та підготовці до використання лікарських рослин залишається значна кількість відходів, які надалі не знаходять застосування у практиці,

що веде до втрати цінних біологічно активних сполук. До таких рослин належить волошка синя (*Centaurea cyanus* L.), що належить до родини Айстрові (*Asteraceae*). Ця рослина давно відома своїми лікувальними властивостями та активно застосовується в офіційній та народній медицині. В лікарських цілях переважно використовуються лійкоподібні та трубчасті квітки волошки, які мають виражену протизапальну, сечогінну, антибактеріальну, імунomodulatory, антиоксидантну та капіляророзміцнювальну дію, що дозволяє ефективно застосовувати їх у профілактиці серцево-судинних захворювань. Ці фармакологічні властивості обумовлені наявністю широкого спектра біологічно активних сполук: флавоноїдів, гідроксикоричних кислот, дубильних речовин та полісахаридів. Проте в процесі заготівлі квіток рослини обгортку зазвичай відкидають, оскільки її фармакологічна цінність не була достатньо досліджена. Водночас попередні дослідження вказують на перспективність використання цієї частини рослини завдяки високому вмісту біологічно активних речовин. Саме тому в рамках цієї роботи було проведено комплексне фармакогностичне дослідження обгортки квіток волошки синьої з метою визначення її хімічного складу та оцінки потенційних можливостей використання в фармацевтичній практиці. Для досягнення цієї мети застосовували мікроскопічні та фітохімічні методи досліджень відповідно до вимог Державної фармакопеї України (ДФУ). Мікроскопічний аналіз, проведений за допомогою сканувального електронного мікроскопа (SEM, JSM-6060LA, Японія), дозволив виявити характерні ультраструктурні ознаки, зокрема наявність спірально закручених багатоклітинних трихом та видовжених продихів, розташованих уздовж середньої жилки листка. Крім цього, було виявлено чітко виражені скупчення кристалів оксалату кальцію на поверхні листків обгортки. Фітохімічний аналіз показав високий вміст поліфенольних сполук ($79,46 \pm 0,65$ мг/г), що значно перевищує показники в інших частинах рослини. Також у складі обгортки були ідентифіковані водорозчинні полісахариди та пектини, відомі своїми протизапальними, детоксикуючими, антибактеріальними та імуностимулюючими властивостями. Отримані результати дозволяють розглядати обгортку волошки синьої як перспективну сировину для створення нових лікарських препаратів з вираженими терапевтичними властивостями. Подальші дослідження мають бути зосереджені на уточненні повного спектра біологічно активних речовин, поглибленому вивченні їх фармакологічної активності та оптимізації технологій екстракції, що стане важливим внеском у розвиток вітчизняної фармацевтичної промисловості.

Ключові слова: *Centaurea*, мікроскопія, полісахариди, фенольні сполуки, пектини, квітки.



Copyright: © 2025 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: 618.19-006-085.849-06:616.5-004-092.19]-074-08

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.2\(154\).2025.190-197](https://doi.org/10.32345/USMYJ.2(154).2025.190-197)

Received: October 30, 2024

Accepted: March 24, 2025

Bridging the Knowledge Gap with Multimodal Teaching for Stroke Caregivers

Jharna Mondal¹, Debarchana Mandal², Saraswati Bera³, Bidhan Dolai⁴

¹ MSc. Nursing, College of Nursing, R. G. Kar Medical College and Hospital, Kolkata

² Professor, Govt. College of Nursing, Diamond Harbour MCH, South 24 Parganas

³ Clinical Instructor, College of Nursing, R. G. Kar Medical College and Hospital, Kolkata

⁴ Sant Gadge Baba Amravati University, Amravati, India

Corresponding Author:

Jharna Mondal

jharnabd0125@gmail.com

Abstract: stroke significantly impacts mortality and morbidity worldwide, especially in low- and middle-income countries like India, imposing considerable challenges on caregivers who often lack adequate education and resources for post-stroke care. This study investigates the effectiveness of a multimodal teaching intervention tailored for caregivers of stroke survivors. Utilizing a quasi-experimental design, 62 caregivers were assigned to experimental and control groups, with pre- and post-test knowledge assessments conducted using structured questionnaires. Results indicate a substantial increase in the experimental group's knowledge scores, rising from a mean of 7.13 to 13.61 ($p < 0.05$), while the control group showed minimal improvement. Remarkably, communication skills and understanding of the concept of stroke yielded the highest gains. These findings affirm that multimodal teaching effectively enhances caregivers' knowledge, suggesting that such innovative educational strategies should be integrated into caregiver education programs to improve outcomes for both caregivers and stroke patients. Limitations include small sample size, regional focus, and potential bias in self-reported assessments.

Keywords: [Stroke Rehabilitation](#); [Caregivers](#); [Teaching Methods](#); [Quasi-Experimental Studies](#); [Knowledge](#).

Introduction

Stroke is one of the leading causes of long-term disability across the world; it does not only affect the survivor but also his family with enormous emotional, physical, and financial stressors. To help rehabilitate a stroke survivor, caregivers play a necessary role, though many times these caregivers do not really understand

post-stroke rehabilitation. This is as a result of inadequate educational resources and training that rely on details regarding recovery after stroke and caregiving roles [1].

Recognizing the need for effective educational interventions, this study aims to evaluate the effectiveness of multimodal teaching as a strategy to enhance caregivers' knowledge regarding

post-stroke rehabilitation. Multimodal teaching combines various instructional methods, such as visual aids, interactive sessions, and practical demonstrations, to cater to diverse learning preferences and improve knowledge retention [2].

Through this research, aim to provide valuable insights into the impact of educational interventions on caregiver knowledge and, consequently, the quality of care provided to stroke survivors. By fostering a deeper understanding of post-stroke rehabilitation, this study aspires to empower caregivers, ultimately enhancing the recovery journey for stroke survivors and their families [3].

Aim

Evaluate the effectiveness of multimodal teaching on the knowledge of caregivers regarding post-stroke rehabilitation in the experimental group. Compare pre-test and post-test knowledge scores to determine significant improvements within the experimental group. Analyse post-test knowledge differences between the experimental and control groups to assess the impact of multimodal teaching.

Methodology

This study participated caregivers from stroke survivors and it included both the experimental as well as the control groups. The sample population was taken from female and male medicine wards of R.G. Kar Medical College & Hospital, Kolkata and Sarat Chandra Chattopadhyay Medical College & Hospital, Uluberia, West Bengal. The participants, 62 caregivers, were selected by convenience sampling using a quasi-experimental, non-equivalent pretest and posttest control group design with the selection of two groups, each consisting of 31 caregivers. Ethical approval was given from the institutional committee of RGKMCH, Kolkata, and written informed consent from all participants, strictly following the protocols related to anonymity and confidentiality. Only caregivers who were family members or significant others like spouses and relatives, above 18 years of age, Bengali-speaking, available at the time of data collection, and willing to participate are included in the study. Pretest data regarding demographic characteristics and knowledge levels were

obtained on Day 1, and the multimodal teaching intervention was administered to the group in the experimental condition. Data collection was done between 05/12/2023 and 01/01/2024. The post-test knowledge assessment was done on Day 4 using the same structured questionnaire. Descriptive statistical parameters such as frequency, percentage, mean and standard deviation, along with inferential tests such as paired t-test, unpaired t-test, and chi-square test, were applied for the purpose of analyzing the data.

Hypothesis

This study hypothesizes that the implementation of multimodal teaching will significantly enhance caregivers' knowledge regarding post-stroke rehabilitation. To evaluate this, the following hypotheses are proposed:

H_{A1}: Mean pre-test and post-test knowledge scores among the caregivers in the experimental group were significantly different after the multimodal teaching intervention at 0.05 level of significance as measured by structured knowledge questionnaire.

H_{A2}: There was a huge difference observed between the mean scores of knowledges between the caregivers in the experimental group after administering multimodal teaching and that of the control group as compared by using structured knowledge questionnaire at 0.05 levels of significance.

Literature review

The existing literature underscores critical gaps in knowledge and awareness regarding stroke and its management among caregivers, highlighting the urgent need for effective educational interventions to empower caregivers in supporting stroke survivors. Villa-García (2024) examined the significant burden faced by informal caregivers, particularly women, linked to the care recipient's functional dependence. Increased caregiving intensity and emotional strain were associated with diminished caregiver quality of life, emphasizing the necessity for respite care and psychosocial support. Liu et al. (2024) conducted a review of integrated care models for stroke patients, demonstrating significant enhancements in health-related quality of life, daily living activities, and reduced

depression. The findings indicated that successful models adhered to comprehensive services and patient-centered care, while identifying gaps in geographic coverage and governance, thereby necessitating standardized, interdisciplinary care models to improve patient outcomes and reduce healthcare costs.

MacKenzie et al. (2023) evaluated interprofessional collaboration (IPC) skills in stroke care through simulations with pre-licensure students. Despite variations in delivery methods due to COVID-19, the study found improvements in IPC scores, particularly in roles, responsibilities, and patient-centered collaboration. Participants valued learning about team dynamics, though those engaged solely in virtual experiences preferred in-person simulations. Wang et al. (2024) performed a scoping review to categorize the supportive care needs of stroke patients using the supportive care needs framework (SCNF). The analysis of 34 articles revealed that stroke patients primarily require information, along with psychological, social, rehabilitation, practical, physical, emotional, and spiritual support. This study developed a preliminary SCNF for stroke patients, potentially laying the foundation for future research and clinical implementation of supportive care.

Fors et al. (2024) explored the experiences of stroke survivors discharged to skilled nursing facilities before returning home. Through

interviews with 13 participants, the study identified three main categories: Organizational processes, perceived as critical and complex; Rehabilitation, emphasizing the need for timely support; and Adaptation to the changed situation, comprising nine subcategories. Participants expressed low involvement in care planning and goal-setting, alongside limited information about their care, which affected their ability to manage daily life and fostered uncertainty about the future. The findings advocate for tailored care and rehabilitation throughout the care chain, with a focus on goal-setting assistance and coordinated transitions between healthcare organizations. All-purpose, this body of literature highlights the multifaceted needs of stroke survivors and their caregivers, emphasizing the importance of comprehensive support and education in enhancing care outcomes.

Data analysis and interpretation

Data presented in the table 1 shows that maximum knowledge gained of participants happened in the area of communication skill as per modified gain (0.62). The 2nd highest knowledge gain was in the area of concept of stroke as per modified gain (0.61). The 3rd highest knowledge gain in the area of Diet therapy as per modified gain 0.52. The knowledge gain was 4th and 5th in the area of Range of motion exercises and Back care and positioning as modified gain 0.45 in both. Post-stroke rehabilitation recorded

Table 1 Area wise distribution of pre-test and post-test knowledge score of caregivers regarding post-stroke rehabilitation in experimental group.

n _c =31									
Area of knowledge	Maximum Score	Mean		Mean %		Gain %		Modified gain	Rank
		Pre-test	Post-test	Pre-test	Post-test	Actual gain	Possible gain		
Concept of stroke	5	1.77	3.74	35	75	40	65	0.61	2 nd
Post-stroke rehabilitation	1	0.2	0.5	16	52	36	84	0.43	6 th
Range of motion exercises	4	1.45	2.58	36	65	29	64	0.45	4 th
Communication skill	1	0.23	0.71	23	71	48	77	0.62	1 st
Diet therapy	5	2.29	3.71	46	74	28	54	0.52	3 rd
Lifting & transferring from bed to chair	1	0.19	0.42	19	42	23	81	0.28	7 th
Back care & positioning	3	1.03	1.93	34	64	30	66	0.45	5 th

6th highest knowledge gain as per modified gain (0.43). The lowest knowledge gain of care givers obtained in the area of lifting and transferring from bed to chair as per modified gain (0.28).

The data shown in table 2 indicates that in the experimental group, the majority had average knowledge 58.06%, 12.90% had good knowledge, whereas only 29.03% of the caregivers had a poor knowledge level. By contrast, in the control group, most the caregivers had average knowledge, to wit 67.74%, 9.68% had good knowledge, and only 22.58% of the caregivers had poor knowledge.

The data presented in table 3 shows that in the experimental group, 90.32% of caregivers had good knowledge level and 9.68% of caregivers had average knowledge level but no one had poor knowledge. Whereas, in the control group, 64.52% of caregivers had

average knowledge level, 16.13% had good knowledge and only 19.35% of caregivers had poor knowledge level.

The data presented in the table 4 shows that the mean post-test knowledge score of caregivers (13.61) is significantly higher after the administration of multimodal teaching than the mean pretest knowledge score of caregivers (7.13) with mean difference of 6.48 which is statistically significant as evident from the 't' value of 17.23 with df (30) at 0.05 level of significance as calculated by paired 't' test. Hence, the null hypothesis (H_{01}) was rejected and the research hypothesis (H_1) was accepted. So, it indicated that the increased knowledge of caregivers was not by chance.

Therefore, it may be inferred that the multimodal teaching is effective in increasing knowledge of caregivers.

Table 2 Frequency and percentage distribution of pretest knowledge level of caregivers in both experimental group and control group.

Knowledge level	Experimental group		Control group	
	Frequency	Percentage (%)	Frequency	Percentage (%)
Good (>10), (Mean + 1SD)	4	12.9	3	9.68
Average (6-10), (Mean ± 1SD)	18	58.06	21	67.74
Poor (<6), (Mean - 1SD)	9	29.03	7	22.58

Table 3 Frequency and percentage distribution of post-test knowledge level of caregivers in both experimental group and control group

Knowledge score	Experimental group		Control group	
	Frequency	Percentage (%)	Frequency	Percentage (%)
Good (>10), (Mean + 1SD)	28	90.32	5	16.13
Average (6-10), (Mean ± 1SD)	3	9.68	20	64.52
Poor (<6), (Mean -1SD)	Nil	Nil	6	19.35

Table 4 Mean, median, mean differences, SD and 't' value of pretest and post-test knowledge score of caregivers in experimental group.

Knowledge score	Mean	Median	SD	Mean Difference	n _e =31
					t' value
Pretest	7.13	07	2.62	6.48	17.23*
Post test	13.61	14	2.29		

't' df (30) = 2.042, p <0.05, *Significant

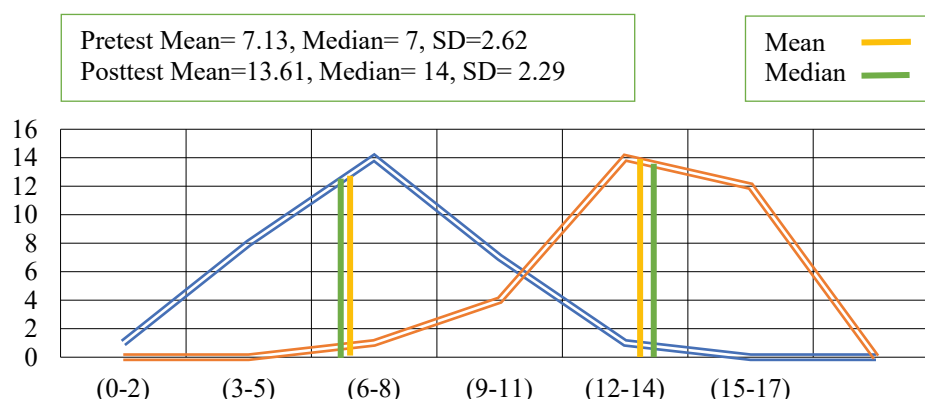


Fig.1 Frequency polygon showing pretest and post-test knowledge score of caregivers in experimental group

In Figure 1 Frequency polygon shows that the pretest knowledge score mean was 7.13 and median 7. The maximum frequency lies in the class interval 6-8 in pretest. The skewness coefficient calculated for pretest curve was 0.14 that means it is positively skewed. A distribution is skewed if one of its tails is longer than other. The distribution of pretest score shown as a positive skew. This means that it has a long tail in the positive direction [4]. In the post-test, knowledge score mean was 13.61 and median 14. The maximum frequency lies in the class interval of 12-14. The skewness calculated for post-test curve was -0.51 that means it was negatively skewed. The distribution of post-test score has a negative skew since it has a long tail in negative direction [5].

This figure also shows that the post-test knowledge score lies in the right side of the pretest knowledge score, indicating the post-test knowledge score of caregivers had enhanced after administration of multimodal teaching regarding post-stroke rehabilitation [6].

The data presented in table 5 indicates that the mean post-test knowledge score of caregivers (13.61) in experimental group was significantly

higher after administration of multimodal teaching than mean post-test knowledge score (7.84) in control group with a mean difference of 5.77 which was statistically significant as evident from the 't' value of 9.67 with df (60) at 0.05 level of significance as calculated by unpaired 't' test [7].

Hence, the null hypothesis (H_{02}) was rejected and the research hypothesis (H_2) was accepted which indicated that the increase in knowledge level was not by chance.

Therefore, it may be inferred that the multimodal teaching was effective in increasing knowledge level of caregivers.

Result

The purpose of this study is to assess the effectiveness of multimodal teaching on the knowledge of caregivers concerning post-stroke rehabilitation. Most caregivers in both the groups, experimental and control, had average knowledge; however, some caregivers had shown poor understanding and, thus, needed improvement in terms of education. Following the intervention, there was a significant knowledge increase seen in the experimental group with a post-test score at a mean of 13.61 as opposed to

Table 5 Mean, median, SD, mean difference and 't' value of post-test knowledge score among caregivers in experimental group and control group.

				$n_e=31, n_c=31$	
Knowledge score	Mean	Median	SD	Mean Difference	't' value
Experimental group	13.61	14	2.29	5.77	9.67*
Control group	7.84	08	2.41		

't' df (60) = 2.000, $p < 0.05$, * Significant

the pre-test mean score of 7.13 ($p < 0.05$), while the control group showed slight improvement; therefore, proving the success of the intervention. The maximum knowledge improvements were observed in communication skills with a value of 0.62 and in the topic of stroke with a value of 0.61 while minimum improvements were found in the practical skills like lifting and transfer that only had 0.28 improvement. Conclusion: Multimodal teaching proved to be a good strategy for showing significant improvement in the knowledge base of caregivers so that they become better equipped for post-stroke care [8].

Discussion

The findings of this study indicate that multimodal teaching is an effective approach for enhancing caregivers' knowledge of post-stroke rehabilitation, particularly in theoretical domains such as communication and stroke awareness. Nonetheless, the limited improvement in practical skills underscores the need for incorporating hands-on training components into caregiver education programs. Future interventions should integrate practical demonstrations and skill-based training to facilitate comprehensive learning and skill retention.

A key limitation of this study is the relatively small sample size ($n=31$ per group), which may restrict the generalizability of the findings. While the results provide valuable insights into the effectiveness of multimodal teaching, additional research with larger and more diverse samples is necessary to validate these findings and assess their broader applicability.

Conclusion

The findings indicated that post-stroke rehabilitation knowledge among caregivers increased strongly after participation in multimodal teaching sessions. Initially, a multidimensional approach was not used; thus, their knowledge scores about the key constructs were only average to poor before the intervention, suggesting a strong gap in effective educational approaches in this area. Following the intervention during which the multimodal teaching approach was implemented with the experimental group of caregivers, their knowledge scores increased significantly from 7.13 to 13.61 ($p < 0.05$).

Studies indicated that the treatment did indeed fill the gaps pertaining to education in a proper way. There is noticeable improvement in terms of communication skills and understanding the concept of strokes. A few of the aspects, like the application of practical skills in lifting and transferring the patient, were witnessed to be less improved; however, the results overall establish the fact that the multimodal approach does help in preparing caregivers for all the complexities arising out of post-stroke care [9].

This research emphasizes the importance of innovative educational strategies tailored to caregivers' unique needs, ultimately contributing to better care for stroke survivors [10]. In light of these results, it is recommended that similar multimodal teaching interventions be integrated into caregiver education programs to enhance their knowledge and skills further, thereby improving outcomes for both caregivers and stroke patients.

Limitation

1. The small sample size ($n=31$ for both groups) limits the generalizability of findings to a broader caregiver population.
2. Conducted at two medical colleges in West Bengal, the study may not reflect the experiences of caregivers in other regions.
3. A short follow-up period restricts the assessment of long-term knowledge retention and effectiveness of the intervention.
4. Self-reported knowledge assessments may introduce bias, as participants could overestimate their understanding.
5. The lack of practical assessments limits evaluation of how well caregivers apply their knowledge in real-life scenarios.

Practical Implications

The study highlights the effectiveness of multimodal teaching, but its real-world implementation is crucial for maximizing its benefits. Hospitals and community health centers can incorporate multimodal teaching strategies into routine caregiver training programs. Healthcare professionals should receive training on delivering multimodal education effectively, ensuring caregivers can comprehend and apply the information. Mobile applications and online resources can further enhance accessibility and reinforce learning. By institutionalizing

multimodal teaching in caregiver education, healthcare systems can improve post-stroke recovery outcomes and reduce the burden on families and medical institutions.

Acknowledgement

The investigator expresses heartfelt gratitude to Almighty God for strength throughout this journey. Special thanks are extended to Prof. Pranati Pal, Prof. Debarchana Mandal, and others for their invaluable guidance and support. Appreciation is also due to the MSVPs of various colleges for permitting data collection, and to all participants for their cooperation.

Authors Contribution

Jharna Mondal led the conceptualization, data analysis, and drafted the manuscript. Prof. Debarchana Mandal supervised the study design, methodology, and provided critical revisions. Saraswati Bera contributed to data collection, curation, and preliminary analysis. Bidhan Dolai

assisted with literature review, data interpretation, and manuscript editing. All authors reviewed and approved the final manuscript.

Financing

No external funding was received for this study.

Conflict of Interests

The authors declare no conflicts of interest.

Consent to Publication

All authors consent to the publication of this manuscript.

ORCID ID and authors contribution

(A,B,D) Jharna Mondal

(C,E,F) Debarchana Mandal

(A,B,D) Saraswati Bera

[0000-0003-3967-5905](https://orcid.org/0000-0003-3967-5905) (C,E,F) Bidhan Dolai

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

1. Yang X, Li W, He L, Lin Z. Identification and Nursing Care of a Stroke Patient with Internal Iliac Artery Branch Rupture and Bleeding. Vol. 30, *Alternative therapies in health and medicine*. 2024. p. 129–33.
2. McInnes E, Dale S, Bagot K, Coughlan K, Grimshaw J, Pfeilschifter W, et al. The Quality in Acute Stroke Care (QASC) global scale-up using a cascading facilitation framework: a qualitative process evaluation. Vol. 24, *BMC health services research*. 2024. p. 144.
3. Cao Y, Chen S, Cheng X, Ji R. Analysis of the Nursing Effect of Hemiplegic Limb Rehabilitation Training in the Care of Stroke Patients. *Alternative therapies in health and medicine*. 2024.
4. Yuan L, Shen J, Ye S, Zhou N. Assessing care dependence status and associated influencing factors among middle-aged hemiplegic stroke patients during the post-acute rehabilitation phase: A correlational study. Vol. 33, *Journal of clinical nursing*. 2024. p. 2249–58.
5. Wong AKC, Kwok VWY, Wong FKY, Tong DWK, Yuen BMK, Fong CS, et al. Improving post-acute stroke follow-up care by adopting telecare consultations in a nurse-led clinic: Study protocol of a hybrid implementation-effectiveness trial. Vol. 80, *Journal of advanced nursing*. 2024. p. 1222–31.
6. Wang J, Kuo WY, Chen MC, Chen CY. Impact of rehabilitation adherence and depressive symptoms on post-stroke self-care ability and quality of life: a longitudinal study. Vol. 31, *Topics in stroke rehabilitation*. 2024. p. 361–71.
7. Xi Y, Liu R, Tang Y, Peng Y, Jin G, Song J. Trajectory patterns and influencing factors of supportive care needs in stroke patients: A longitudinal study. *Journal of advanced nursing*. 2024.
8. Timing of stroke survivors' hospital readmissions to guide APRNs in primary care. Vol. 36, *Journal of the American Association of Nurse Practitioners*. 2024. p. 424–5.
9. Curtin C, Barrett A, Burke FM, McKenna G, Healy L, Hayes M. Exploring facilitators and barriers associated with oral care for inpatients with dysphagia post-stroke. Vol. 41, *Gerodontology*. 2024. p. 346–56.
10. Villa-García L, Salvat-Plana M, Slob J, Ossa NP de la, Abilleira S, Ribó M, et al. Care-related quality of life of informal caregivers of stroke survivors: Cross-sectional analysis of a randomized clinical trial. Vol. 19, *PloS one*. 2024.

Подолання прогалини в знаннях за допомогою мультимодального навчання для осіб, які здійснюють догляд за пацієнтами після інсульту

Jharna Mondal¹, Debarchana Mandal², Saraswati Bera³, Bidhan Dolai⁴

¹ MSc. Nursing, College of Nursing, R. G. Kar Medical College and Hospital, Kolkata

² Professor, Govt. College of Nursing, Diamond Harbour MCH, South 24 Parganas

³ Clinical Instructor, College of Nursing, R. G. Kar Medical College and Hospital, Kolkata

⁴ Sant Gadge Baba Amravati University, Amravati, India

Corresponding Author:

Jharna Mondal

jharnabd0125@gmail.com

Анотація: інсульт суттєво впливає на рівень смертності й інвалідності у світі, особливо в країнах із низьким та середнім рівнем доходу, таких як Індія, створюючи серйозні труднощі для доглядальників, які часто не мають належної освіти й ресурсів для післяінсультного догляду. Це дослідження вивчає ефективність мультимодального навчального втручання, адаптованого для доглядальників осіб, які перенесли інсульт. Використовуючи квазіекспериментальний дизайн, 62 доглядальники були розподілені на експериментальну та контрольну групи, а оцінка знань проводилася до й після втручання за допомогою структурованих анкет. Результати показали суттєве зростання рівня знань в експериментальній групі: з середнього значення 7,13 до 13,61 ($p < 0,05$), тоді як у контрольній групі покращення були незначними. Найбільший приріст знань спостерігався у сфері комунікативних навичок та розуміння поняття інсульту. Отримані результати підтверджують, що мультимодальне навчання ефективно підвищує обізнаність доглядальників, що свідчить про необхідність інтеграції подібних освітніх стратегій у програми навчання доглядальників для покращення результатів як для них, так і для пацієнтів. Обмеженням дослідження є невеликий розмір вибірки, регіональна специфіка та потенційна упередженість самооцінок.

Ключові слова: реабілітація після інсульту, доглядальники, методи навчання, квазіекспериментальні дослідження, знання



Copyright: © 2025 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: 614.47:004.6:351.774.7](477)
[https://doi.org/10.32345/USMYJ.2\(154\).2025.198-208](https://doi.org/10.32345/USMYJ.2(154).2025.198-208)

Received: April 29, 2025
Accepted: June 01, 2025

Can vaccination data in electronic systems be trusted? A comparative analysis of the aggregated immunization coverage database and records from electronic health system with consideration of settlement type

Yevgenii Grechukha¹, Denys Deineha², Yaroslava Chaikivska², Alla Volokha¹

¹ Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Dorohozhytska St, 9,
Kyiv, Ukraine, 04112.

² WHO Country Office in Ukraine, Mykhaila Hrushevskoho St, 9B, Kyiv, Ukraine, 01021.

Corresponding Author:

Yevgenii Grechukha

kcphc.grechukha@gmail.com

Abstract: reliable, high-quality vaccination data is vital to monitor immunization coverage and identify programmatic gaps. In Ukraine, two independent systems operate in parallel for capturing immunization data: the aggregated, with duplication by paper, database UkrVak system and the electronic health system (eHealth), which accumulates individual-level vaccination records. While eHealth offers real-time data and improved traceability, questions remain about its completeness and usability, especially in light of operational challenges, infrastructure gaps, and lack of dose-level tracking functionality. Objective: to compare routine childhood immunization data captured in UkrVak and eHealth across healthcare facilities serving rural, semi-urban, and urban populations in Lviv and Rivne oblasts, and assess the consistency and reliability of both systems as tools for immunization monitoring. A cross-sectional, descriptive and analytical study was conducted using data from six healthcare facilities, including primary healthcare centers (PHCs) and clinical hospital outpatient departments (CHs). Facilities were stratified by type of settlement served. Four vaccine indicators were analyzed: DTP-3, Polio-3, MMR-1, and MMR-2. UkrVak data (aggregated, as of 9–10 months of 2024) were obtained via official requests from regional disease prevention centers. eHealth data (individual-level, as of October 2024) were extracted from national dashboards. The number of children receiving full vaccine courses in eHealth was estimated by dividing raw entries by 3 (or 2 for MMR-2). For each vaccine and facility, the following were calculated: absolute difference, absolute error, relative error. Pearson correlation coefficient (r) and linear regression were used to assess the statistical relationship between the systems. Results. A strong positive correlation was observed between UkrVak and eHealth data correspondence. ($r = 0.987$, $p < 0.0001$). The linear regression model showed that 97.3% of the variation in UkrVak data could be explained by eHealth entries ($R^2 = 0.973$, $F = 800.4$, $p < 0.0001$). However, systematic discrepancies were identified across vaccine types and facility characteristics. MMR-2 and Polio-3 exhibited the highest mean relative errors (45.52% and 25.7%, respectively), likely due to dose tracking limitations and delays in documentation. A particularly large discrepancy (117 children) was found for MMR-2 in a rural facility, highlighting risks of underreporting in eHealth. When stratified by settlement type, rural facilities had the largest discrepancies (mean relative error: 20.13%) compared to urban (4.56%) and semi-urban (10.00%)

settings. Conclusions: While eHealth and UkrVak systems are statistically aligned, they are not functionally interchangeable. Discrepancies vary by vaccine, region, and settlement type, reflecting structural and operational constraints. Transitioning toward a unified electronic immunization registry with standardized data fields, rural infrastructure support, and real-time validation is critical to improve the accuracy and reliability of immunization coverage monitoring in Ukraine.

Keywords: [Database](#); [Data Accuracy](#); [Demographic Factors](#); [Health Information Systems](#); [Immunization](#); [Vaccination](#); [Vaccination Coverage](#).

Introduction

Immunization plays a fundamental role in reducing the burden of vaccine-preventable diseases in the 21st century [1]. Achieving high vaccination coverage is a critical factor in maintaining herd immunity, preventing outbreaks, and eliminating diseases that pose a threat to public health. The World Health Organization (WHO) sets the target coverage level for most routine vaccinations at no less than 95%. The same goal is set in the National Immunization Strategy until 2030 [2].

In Ukraine, despite significant progress in recent years, vaccination coverage remains unstable and varies by region, age group, and specific vaccines. In 2023, according to the Ukrainian Public Health Center data, the coverage of the primary immunization series for diphtheria, tetanus, and pertussis (DTP-3) among children under one year was approximately 85%; coverage with three doses of the polio vaccine (Pol-3) reached 86%, and the first dose of the measles, mumps, and rubella (MMR) vaccine was at 84% – all below the internationally recommended level [3]. The situation is further complicated by the full-scale war, internal population displacement, disrupted access to healthcare services, and the spread of vaccine misinformation.

High-quality data is essential for effective monitoring of immunization programs. In Ukraine, at least two systems for recording vaccination data currently function in parallel. Since 2008, the UkrVak reporting form has been used by healthcare facilities as an official depersonalized database, often duplicated in paper format and based on aggregated facility-level reporting [4]. The introduction of the electronic health system (eHealth) began in 2016 and now enables the accumulation of individual physician records on patient visits, including

administered vaccinations [5]. In the context of digitalization and the rapid development of information technologies, the question arises whether eHealth can fully replace UkrVak as the primary data source for analyzing vaccination coverage. There are currently differing assessments regarding the reliability of each system. On the one hand, eHealth provides real-time, individualized data. On the other hand, due to limited standardization, the absence of mandatory fields for vaccine dosage, issues with synchronization and data completeness, and a lack of historical data, eHealth may have significant gaps. UkrVak, although more traditional, is considered the official source for national reporting, but it often lacks the capacity for real-time monitoring and proper immunization program planning.

Particular attention in this analysis should be paid to the regions and communities, including hard to reach population [6]. In this regard and within current primary healthcare system in Ukraine – took into account type of settlement served by healthcare facilities. Digital infrastructure, internet access, staffing, and reporting capacity may differ significantly between rural, semi-urban, and urban areas. Including healthcare facilities from various contexts—from rural villages to urban centers – provides a more comprehensive understanding of the potential sources of variation between the two systems.

Aim

The aim of this study is to conduct a comparative analysis of the number of vaccinations recorded in the UkrVak immunization database and the electronic health system (eHealth) in a sample of healthcare facilities in Lviv and Rivne oblasts that serve populations in different types of settlements – rural, semi-urban, and urban

Materials and methods

The study is descriptive and analytical in nature and aims to compare quantitative data on routine immunization coverage recorded in two independent systems. The analysis was conducted using comparative statistical approaches and regression modeling methods.

The study included six healthcare facilities (primary healthcare facilities (PHC) and outpatient departments of clinical hospitals (CH)) serving different types of settlements. Specifically: PHC_Lviv_Davydiv and PHC_Rivne_Hoshcha primarily serve rural populations; CH_Lviv_Rydky and CH_Rivne_Oleksandriya serve mixed populations living on the border between urban and rural areas; CH_Lviv_Velykomostivska and PHC_Rivne_city primarily serve urban populations. For each facility, the number of vaccinations recorded in the UkrVak reports (as of 9–10 months of 2024) was analyzed following official requests from respective regional Center for Diseases prevention and Controls and compared to the corresponding entries in the eHealth system from open source dashboards by the National Health Service of Ukraine (as of October 2024) [7].

Four key indicators of routine childhood immunization were considered:

- DTP-3 – three doses of the diphtheria, pertussis, and tetanus vaccine by the age of 1 year.
- Polio-3 – three doses of the polio vaccine by the age of 1 year.
- MMR-1 – the first dose of the measles, mumps, and rubella vaccine at 12 months of age.
- MMR-2 – the second dose of the measles, mumps, and rubella vaccine at 6 years of age.

To assess the strength and direction of the relationship between data recorded in UkrVak and eHealth systems, the Pearson correlation coefficient (r) was calculated. The analysis was based on the estimated number of children who received a full vaccination course according to eHealth (i.e., total records divided by 3 for three-dose vaccines like Polio-3 and DTP-3), compared to values from UkrVak.

Formula for Pearson correlation coefficient (r):

$$r = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2} \cdot \sqrt{\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2}}$$

where,

x_i – data from eHealth

y_i – corresponding data from UkrVak

$\bar{x}, \bar{y}$ – sample mean

n – number of observations

Meaning of “ r ” can ranges from -1 to $+1$, where: (1) $r \approx +1$ – strong positive relationship; (2) $r \approx -1$ – strong negative relationship; (3) $r \approx 0$ – no linear relationship. A p-value was also computed to determine the statistical significance of the correlation.

To model the dependency between eHealth and UkrVak vaccination data, a simple linear regression (Ordinary Least Squares) was used. The dependent variable was the number of vaccinated children reported in UkrVak, and the independent variable was the corresponding eHealth estimate.

Formula for linear regression:

$$\text{UkrVak} = \beta_0 + \beta_1 \cdot \text{eHealth} + \epsilon$$

we computed:

- the coefficient of determination (R^2) to assess model fit;
- regression coefficients β_0 (intercept) and β_1 (slope);
- p-values for each coefficient;
- the overall F-statistic to test the significance of the model.

Since the analytical dashboards of the eHealth system do not capture the number of doses administered for each child, the total number of vaccination records was divided (by three DTP-3, Polio-3; by 2 from MMR-2) to estimate the number of children who received a full immunization course.

For each healthcare facility and each type of vaccination absolute error relative error (RE, %).

Formula for absolute error ($|\Delta|$):

$$\Delta = \text{UkrVak} - \text{eHealth}.$$

Formula for relative error (RE, %):

$$\text{RE} = |\Delta| / \text{UkrVak} \times 100.$$

Statistical analysis was performed using the Statistical Package for Social Science (SPSS version 12.0).

Results

A consolidated data table with collected data is presented in Annexes 1-3.

Correlation between UkrVak and eHealth data

We start our analysis to assess the strength and direction of the relationship between data recorded in UkrVak and eHealth systems. Pearson Correlation Coefficient was 0.987, that indicates a very strong positive correlation (p-value: < 0.0001 , which means that this correlation is statistically significant).

Differences by vaccine type and facilities

Mean absolute and relative errors between UkrVak and eHealth were calculated for each vaccine type. This allows us to identify which specific vaccines are associated with the greatest discrepancies in the data.

In Rivne oblast, the mean absolute error was 20.50 (± 6.36), and the relative error was 23.86%

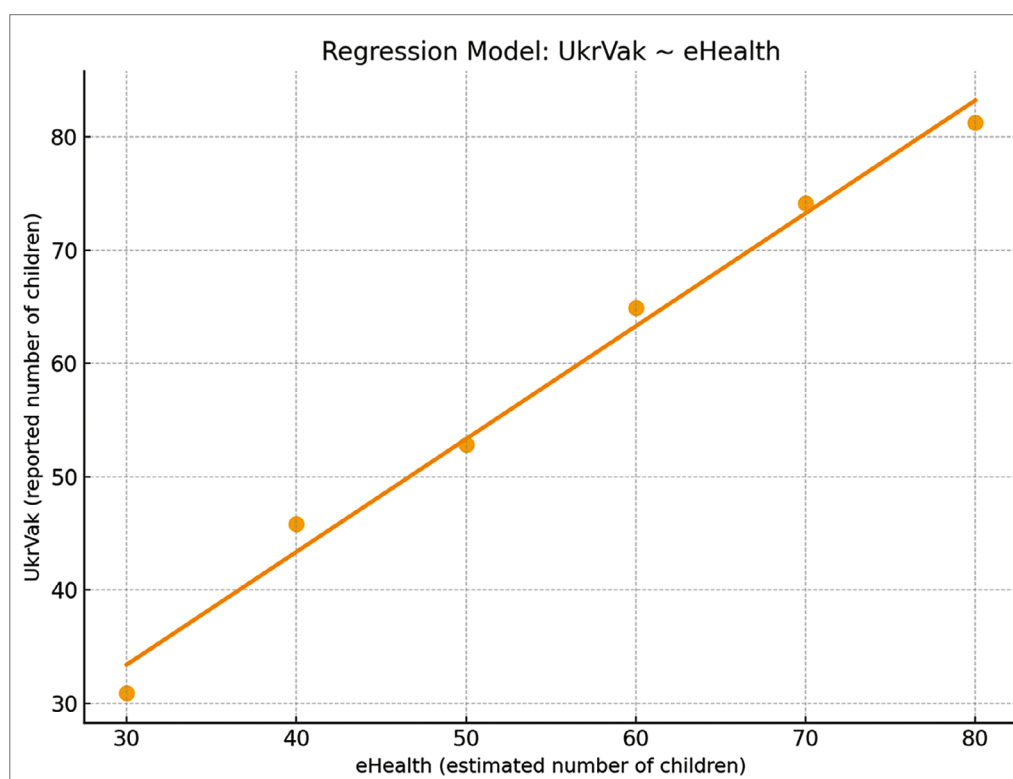
Table 1. The mean absolute and relative errors between UkrVak and eHealth for each type of vaccine

Nº	Vaccine	Abs. Error	Rel. Error (%)
1	DTP-3	32.5	21.45
2	MMR-1	31.0	35.13
3	MMR-2	53.5	45.52
4	Polio-3	57.0	25.7

The highest errors were observed for MMR2 and Polio3, which may reflect data entry challenges or limitations in documentation.

($\pm 5.10\%$). In Lviv oblast, the mean absolute error was 51.75 (± 31.37), and the relative error was 35.86% ($\pm 26.53\%$).

The largest difference was observed for MMR2 in a rural facility. Moreover, as a result of the outlier detection, one case with an exceptionally large error was identified: for MMR2, where the discrepancy between UkrVak and eHealth amounted to 117 children. This difference significantly exceeds the average



Picture 1. To model the dependency between eHealth and UkrVak vaccination data, a simple linear regression (Ordinary Least Squares) was used. $R^2 = 0.973$ (i.e., 97.3% of the variation in UkrVak is explained by eHealth). F-statistic = 800.4, $p < 0.0001$. Number of observations: 24. This indicates that 97.3% of the variation in UkrVak values is explained by eHealth inputs.

Table 2. The mean absolute and relative errors between UkrVak and eHealth by each type of vaccine per facilities

Region	Facility	Vaccine	UkrVak (#vaccinated children)	eHealth (vaccinated children)	Difference	Relative Error (%)
Rivne	PHC_Rivne_city	DTP-3	489	458	31.0	6.34
		Polio-3	539	459	80.0	14.84
		MMR-1	445	433	12.0	2.7
		MMR-2	688	713	-25.0	3.63
	CH_Rivne_Oleksandriya	DTP-3	31	26	5.0	16.12
		Polio-3	31	25	6.0	19.35
		MMR-1	24	26	-2.0	8.3
		MMR-2	61	14	47.0	77.05
	PHC_Rivne_Hoshcha	DTP-3	93	59	34.0	36.56
		Polio-3	93	59	34.0	36.56
		MMR-1	92	46	46.0	50.0
		MMR-2	189	72	117.0	61.9
Lviv	PHC_Lviv_Davydiv	DTP-3	36	37	-1.0	2.7
		Polio-3	37	37	0	0
		MMR-1	64	49	15.0	23.43
		MMR-2	91	66	25.0	27.47
	CH_Lviv_Velykomostivska	DTP-3	60	58	2.0	3.33
		Polio-3	39	54	-15.0	38.46
		MMR-1	66	53	13.0	19.69
		MMR-2	117	110	7.0	5.98
	CH_Lviv_Rydky	DTP-3	69	66	3.0	4.34
		Polio-3	64	63	-1.0	1.56
		MMR-1	79	63	16.0	20.25
		MMR-2	65	49	15.0	23.07

The table presents the ten cases with the highest absolute discrepancies between vaccination data recorded in UkrVak and eHealth.

value and may indicate a serious issue in data entry or synchronization between the systems.

If we'll narrow our analysis to the type of settlement, the results show that the largest discrepancies between systems occur in rural areas.

This analysis considered that the reporting periods in UkrVak and eHealth may not fully coincide. However, large discrepancies indicate structural limitations, not only temporal lags.

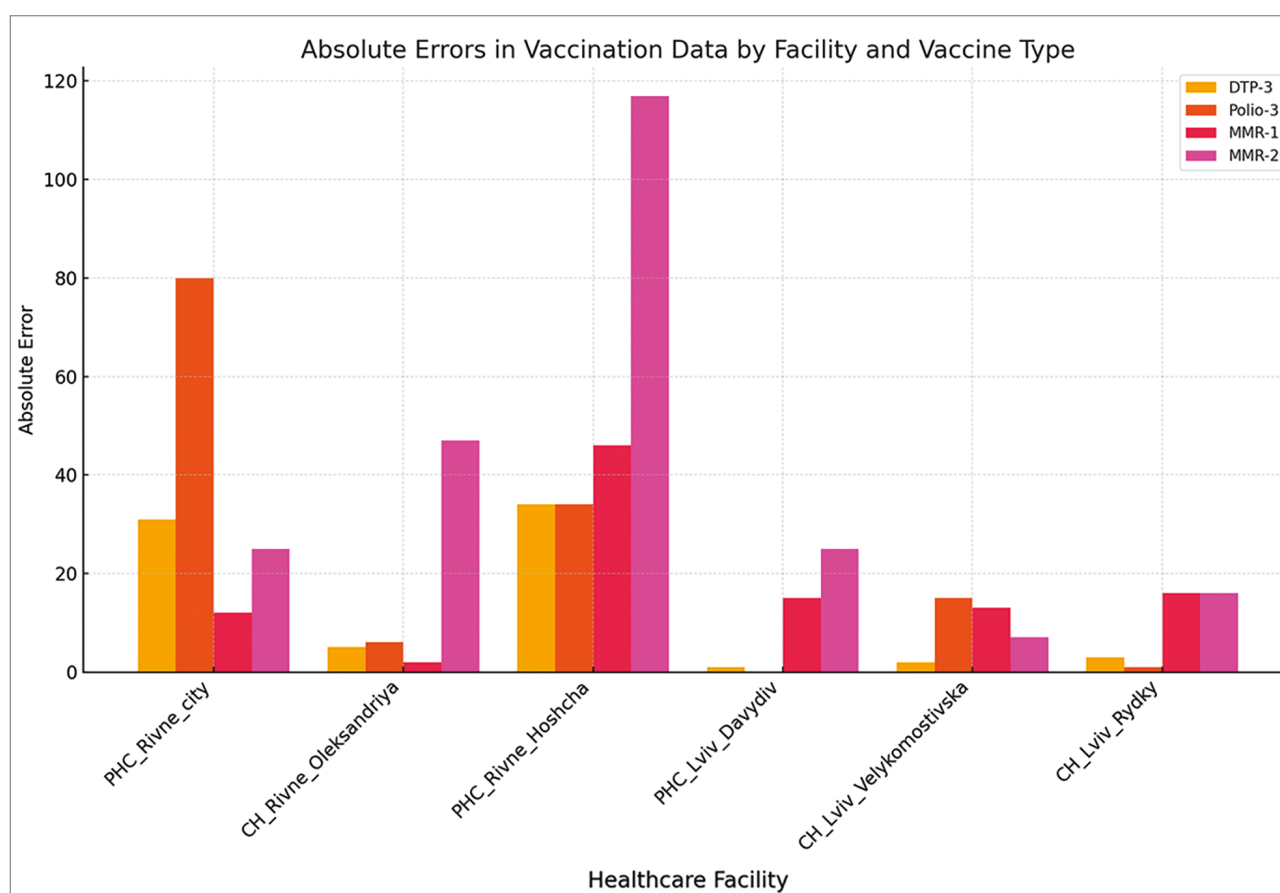
Discussion

This study aimed to assess the reliability and usability of Ukraine's two parallel

Table 3. The mean absolute and relative errors between UkrVak and eHealth by settlement type

Settlement Type	Abs. Error	Rel. Error (%)
Urban area	16.33	4.56
Semi-urban	3.83	10.00
Rural area	17.67	20.13

vaccination data sources for monitoring routine immunization coverage in Ukraine. While both systems are functioning nationwide, their structural differences and the absence of direct



Picture 2. The graph illustrates absolute discrepancies between UkrVak and eHealth vaccination data across different healthcare facilities in Rivne and Lviv regions, categorized by vaccine type (DTP-3, Polio-3, MMR-1, MMR-2). The most significant discrepancies are noted for the MMR-2 vaccine, particularly in the rural facility (PHC_Rivne_Hoshcha).

integration raise important questions about data consistency and programmatic reliability. The results reveal a strong between the two systems but also highlight systematic discrepancies that vary by vaccine type, facility, region, and type of settlement. This discussion interprets these findings in the context of broader health information system strengthening, digital transformation, and equitable immunization program delivery.

During this study we confirm a robust statistical association between eHealth and UkrVak reports. This finding suggest that trends in one system are reliably mirrored in the other, supporting the view that eHealth has substantial potential as a real-time alternative to aggregate reporting. However, this correlation should not be misinterpreted as equivalence. Correlation measures the consistency of direction and magnitude of changes, not their absolute values.

A system can be highly correlated with another yet differ systematically in scale, bias, or completeness [8,9].

Moreover, the assumption of complete dose recording in eHealth (dividing total entries by 3 for DTP-3 and Polio-3 or by 2 for MMR-2) may artificially inflate alignment, as real-world series completion rates can vary, especially in conflict-affected settings [10,11]. Without explicit dose tracking functionality or a centralized immunization registry or separate but dedicated module, dose-based precision in eHealth remains limited as of now [12].

Among the vaccines assessed, MMR-2 and Polio-3 showed the highest absolute and relative discrepancies. This pattern aligns with well-documented global challenges in tracking second doses and multi-visit schedules, especially in electronic systems that are not fully integrated with immunization workflows [13].

Notably, in Ukraine's current setting of armed conflict, continuity of digital services and secure data access is uneven, particularly in high-risk or temporarily occupied regions. In such environments, dependence on real-time digital systems must be balanced with backup methods or hybrid reporting formats.

One of the most policy-relevant findings of this study is that facilities in rural areas had significantly higher average absolute and relative data discrepancies compared to urban and semi-urban sites. This supports extensive global evidence that the digital divide – defined by infrastructure, human resources, and institutional digital literacy – directly impacts health data quality.

eHealth-based data entry requires not only consistent internet access but also well-trained personnel, system uptime, user-friendly interfaces, and sufficient time allocation in workflows. In rural Ukrainian PHCs, where staff are often overburdened, internet connectivity can be unreliable, and training opportunities limited, electronic data entry may be delayed, omitted, or deprioritized. These structural disadvantages mirror findings from digital health assessments in Georgia, Moldova, and Armenia, where rural health workers consistently reported lower eHealth usability and higher reporting errors [14].

As the findings show, UkrVak and eHealth serve different reporting logics: UkrVak is centralized, standardized, and historically complete but operates on aggregate inputs and lacks patient-level traceability. eHealth provides real-time, individual-level tracking but suffers from missing fields, lack of historical data, and inconsistent uptake. Operating these systems in parallel leads to redundant data entry, potential inconsistencies, and increased burden on healthcare workers [15]. Without integration, the co-existence of both systems may erode data trust and complicate efforts to streamline national immunization information.

All these factors must also be considered when evaluating the largest discrepancies and anomalies observed in this study. One of the most significant anomalies – a discrepancy of 117 children for MMR-2 vaccination – was identified in a rural facility (PHC_Rivne_

Hoshcha). Such a substantial difference warrants deeper analysis, as it likely reflects multiple underlying issues rather than a single isolated factor. Firstly, the rural context of facility inherently involves infrastructural challenges, such as unreliable internet connectivity and limited access to technological support, potentially compromising the timeliness and accuracy of data entry into the eHealth system. Secondly, healthcare personnel in rural facilities typically face higher workloads combined with fewer opportunities for systematic training, which could lead to errors, omissions, or inconsistencies when managing electronic health records. Additionally, the technical limitations of the eHealth system itself – specifically the absence of detailed dose-level tracking capabilities – further exacerbate these discrepancies by restricting the precision and reliability of vaccination data. Lastly, the temporal mismatch between data entry into UkrVak and eHealth, even within the same reporting period, may amplify apparent discrepancies, as records in eHealth can often be delayed due to operational constraints, resource shortages, or systemic inefficiencies. Consequently, this significant anomaly highlights the urgent need for targeted interventions, including strengthening rural healthcare infrastructure, enhancing training programs for medical staff in digital documentation practices, and implementing substantial technical improvements within the eHealth system, with particular attention to the needs and operational realities of rural and underserved healthcare facilities.

A national electronic immunization registry, either as a module within eHealth or a complementary system, would offer the benefit of longitudinal tracking, dose-level accuracy, and program analytics – provided it is co-developed with users, validated with data quality reviews, and phased in with full policy and technical alignment.

Moving from parallel systems to full integration requires:

- Policy clarity on the legal and operational status of eHealth records;
- Mandated, standardized data fields to reduce interpretation variability;

- Automated validation algorithms to flag extreme values;
- Rural prioritization in system support, internet access, and workforce development.

In current and a post-war context where digital health will play a central role in recovery and modernization, Ukraine has an opportunity to leapfrog from dual systems to a unified, resilient, and inclusive health information architecture.

Study Limitations

When reviewing the results of this study, it is important to consider that the research has several significant limitations. The first and most significant limitation is the lack of detailed breakdown on vaccine dose data in the eHealth system, which prevented an accurate count of fully vaccinated children. This issue arises from the current technical functionality of the system and the limitations of publicly available data on the dashboards provided by the National Health Service of Ukraine. This limitation was anticipated in the study design, and mathematical calculations were provided to address this issue.

The next limitation is the temporal discrepancy between reporting periods in the eHealth and UkrVak systems, which created potential data mismatches. Although the same time period was analyzed for both systems, it should be acknowledged that data entry into the eHealth system may indeed occur with delays.

The final limitation is that currently neither UkrVak nor eHealth provides data disaggregated by territorial affiliation; instead, the data originate from healthcare facilities that may serve markedly different populations. Given this, the study design was specifically developed to select facilities that approximately represent populations residing in different types of settlements. Consequently, significant discrepancies observed, especially in rural facilities, indicate potential operational and technical challenges that were not explored in depth.

Conclusions

This study confirms that eHealth and UkrVak systems are statistically aligned but not functionally equivalent. Discrepancies – especially by vaccine type, region, and settlement – highlight structural gaps in implementation and underscore the need for:

- Clear national policy on data use, verification, and accountability;
- Integration of immunization tracking into a centralized digital system;
- Real-time data validation mechanisms;
- Settlement-sensitive support for under-resourced facilities.

High-quality data is not simply a technical output; it is a strategic asset in safeguarding public health. Ensuring that eHealth can fulfill this role will require continued investment, collaboration, and attention to frontline realities.

Anexes.

Annex 1. DTP-3

Region	Facility	DTP-3 (under 1 y.o.; UkrVak)	Overall records on DTP (under 1 y.o.; eHealth)	DTP-3 (under 1 y.o.; eHealth and math suggestion*)
Rivne	PHC_Rivne_Hoshcha	93	177	59
	CH_Rivne_Oleksandriya	31	78	26
	PHC_Rivne_city	489	1374	458
Lviv	PHC_Lviv_Davydiv	36	112	37,3
	CH_Lviv_Rydky	69	199	66,3
	CH_Lviv_Velykomostivska	60	175	58,3

**However, from eHealth data, it is unclear how many children received 1 dose of vaccine, how many received 2 doses, and how many received 3 doses, since we have vaccination records but no information regarding the vaccine dose number. Using a mathematical approach, we can assume that all children were vaccinated with 3 doses and perform the mathematical calculations accordingly.*

Annex 2. Polio-3

Region	Facility	Polio-3 (under 1 y.o.; UkrVak)	Overall records on Polio (under 1 y.o.; eHealth)	Polio-3 (under 1 y.o.; eHealth and math suggestion*)
Rivne	PHC_Rivne_Hoshcha	93	177	59
	CH_Rivne_Oleksandriya	31	75	25
	PHC_Rivne_city	539	1377	459
Lviv	PHC_Lviv_Davydiv	37	111	37
	CH_Lviv_Rydki	64	191	63,7
	CH_Lviv_Velykomostivska	39	163	54,3

Annex 3. MMR-1 and 2

Region	Facility	MMR-1 (1 y.o.; UkrVak)	MMR-1 (1 y.o.; eHealth)	MMR-2 (1 y.o.; UkrVak)	MMR-2 (1 y.o.; eHealth)
Rivne	PHC_Rivne_Hoshcha	92	46	189	72
	CH_Rivne_Oleksandriya	24	26	61	14
	PHC_Rivne_city	445	433	688	713
Lviv	PHC_Lviv_Davydiv	64	49	91	66
	CH_Lviv_Rydki	79	63	65	49
	CH_Lviv_Velykomostivska	66	53	117	110

Ethical aspects. Ethical aspects and data confidentiality were carefully considered during the study. All analyzed data were aggregated, anonymized, and contained no personal identifiers, thereby ensuring compliance with ethical standards and confidentiality guidelines. The study did not involve direct interaction with patients or handling sensitive personal information.

Financing

This study did not receive any external funding.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest in any form.

Consent to publication

The study did not involve any patient participation. The possibility of publishing the

provided materials was discussed and approved with the participating healthcare facilities and rCDC.

ORCID ID

and authors contribution

[0000-0001-7371-3798](#) (A, C, D) Yevgenii Grechukha

[0009-0009-6519-9915](#) (A, B, C) Denys Deineha

[0009-0009-6440-3419](#) (B, C) Yaroslava Chaikivksa

[0000-0003-3092-2228](#) (E, F) Alla Volokha

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.

1. Shattock AJ, Johnson HC, Sim SY, Carter A, Lambach P, Hutubessy RCW, at all. Contribution of vaccination to improved survival and health: modelling 50 years of the Expanded Programme on Immunization. Lancet. 2024 May 25;403(10441):2307-2316. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00850-X.
2. Cabinet of Ministers of Ukraine Order No. 562-r of June 1, 2023, "On the approval of the Strategy for the development of immunoprophylaxis and protection of the population from vaccine-preventable infectious diseases for

the period up to 2030, and the approval of the operational plan for its implementation in 2023–2025”, available: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/562-2023-%D1%80#Text>

3. General data on vaccination coverage in Ukraine, the Ukrainian Public Health Center, 2023. Available: <https://phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/imunizaciya/okhoplennya-sheplennyami>

4. Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 413 dated July 25, 2008, “On the approval of reporting and registration forms for planning and implementing preventive vaccinations ‘UkrVak 08’”. Available: https://zakononline.com.ua/documents/show/51655_538042

5. Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 587 dated February 28, 2020, “Certain issues regarding the maintenance of the Register of medical records, referrals, and prescriptions in the electronic health care system” <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0236-20#Text>

6. Ekezie W, Awwad S, Krauchenberg A, Karara N, Dembiński Ł, Grossman Z, et al. Access to Vaccination among Disadvantaged, Isolated and Difficult-to-Reach Communities in the WHO European Region: A Systematic Review. *Vaccines (Basel)*. 2022 Jun 28;10(7):1038. doi: 10.3390/vaccines10071038. PMID: 35891201; PMCID: PMC9324407.

7. National Health Service of Ukraine, Analytical dashboards. Available: <https://edata.e-health.gov.ua/e-data/dashboard>

8. Arts DG, De Keizer NF, Scheffer GJ. Defining and improving data quality in medical registries: a literature review, case study, and generic framework. *J Am Med Inform Assoc*. 2002 Nov-Dec;9(6):600-11. doi: 10.1197/jamia.m1087. PMID: 12386111; PMCID: PMC349377.

9. Rahmadhan MAWP, Handayani PW. Challenges of vaccination information system implementation: A systematic literature review. *Hum Vaccin Immunother*. 2023 Aug;19(2):2257054. doi: 10.1080/21645515.2023.2257054. Epub 2023 Sep 25. PMID: 37747287; PMCID: PMC10619519.

10. Farid M, Ibrahim A, Mohammad H, Hassan Q, Omar MA, Ismael MA, et al. COVID-19 vaccination campaigns in fragile and conflict-affected settings, Somalia. *Bull World Health Organ*. 2024 Sep 1;102(9):674-680. doi: 10.2471/BLT.23.291105. Epub 2024 Jul 11. PMID: 39219761; PMCID: PMC11362698.

11. Nnadi C, Etsano A, Uba B, Ohuabunwo C, Melton M, Wa Nganda G, et al. Approaches to Vaccination Among Populations in Areas of Conflict. *J Infect Dis*. 2017 Jul 1;216(suppl_1):S368-S372. doi: 10.1093/infdis/jix175. PMID: 28838202; PMCID: PMC5754212.

12. Scharf LG, Coyle R, Adeniyi K, Fath J, Harris L, Myerburg S, et al. Current Challenges and Future Possibilities for Immunization Information Systems. *Acad Pediatr*. 2021 May-Jun;21(4S):S57-S64. doi: 10.1016/j.acap.2020.11.008. PMID: 33958094; PMCID: PMC8112731.

13. Mantel C, Hugo C, Federici C, Sano N, Camara S, Rodriguez E, et al. Impact of electronic immunization registries and electronic logistics management information systems in four low-and middle-income countries: Guinea, Honduras, Rwanda, and Tanzania. *Vaccine*. 2025 Apr 2;54:127066. doi: 10.1016/j.vaccine.2025.127066. Epub ahead of print. PMID: 40179523.

14. Tornero Costa R, Adib K, Salama N, Davia S, Martínez Millana A, Traver V, et al. Electronic health records and data exchange in the WHO European region: A subregional analysis of achievements, challenges, and prospects. *Int J Med Inform*. 2025 Feb;194:105687. doi: 10.1016/j.ijmedinf.2024.105687. Epub 2024 Nov 10. PMID: 39556969; PMCID: PMC11635092.

15. Budd J. Burnout Related to Electronic Health Record Use in Primary Care. *J Prim Care Community Health*. 2023 Jan-Dec;14:21501319231166921. doi: 10.1177/21501319231166921. PMID: 37073905; PMCID: PMC10134123.

Чи можна довіряти даним про вакцинацію в електронних системах? Порівняльний аналіз агрегованої бази даних охоплення імунізацією та записів з електронної системи охорони здоров'я з урахуванням типу населеного пункту

Євгеній Гречуха¹, Денис Дейнега², Ярослава Чайківська², Алла Волоха¹

¹ Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика,
вул. Дорогожицька, 9, Київ, Україна, 04112.

² Бюро ВООЗ в Україні, вул. Михайла Грушевського, 9Б, Київ, Україна, 01021.

Corresponding Author:

Yevgenii Grechukha

kcphc.grechukha@gmail.com

Анотація: надійні та якісні дані про вакцинацію є критично важливими для моніторингу охоплення щепленнями та виявлення прогалин у програмах імунопрофілактики. В Україні паралельно функціонують дві незалежні системи збору даних про щеплення: агрегована, що має дублювання в паперовому форматі, база даних «УкрВак» та електронна система охорони здоров'я (eHealth), яка накопичує індивідуальні записи про щеплення. Незважаючи на переваги eHealth у забезпеченні оперативності та простежуваності даних, залишаються питання щодо її повноти та функціональності — зокрема, через обмеження у відображенні доз вакцинації, нестабільну інфраструктуру та операційні виклики. Мета. Порівняти дані про рутинну вакцинацію дітей, зафіксовані в УкрВак та eHealth, у закладах охорони здоров'я Львівської та Рівненської областей, які обслуговують сільські, напівміські та міські громади, та оцінити узгодженість і надійність кожної з систем як інструментів моніторингу охоплення щепленнями. Було проведено поперечне описове та аналітичне дослідження на основі даних із шести закладів охорони здоров'я, зокрема центрів первинної медико-санітарної допомоги (ЦПМСД) та поліклінічних відділень лікарень. Заклади були стратифіковані за типом населеного пункту, який вони обслуговують. Аналізовано чотири показники вакцинації: АКДП-3, Поліо-3, КПК-1, КПК-2. Дані УкрВак (агреговані, станом на 9–10 місяців 2024 року) отримано за офіційними запитами до регіональних центрів контролю хвороб. Дані eHealth (індивідуальні, станом на жовтень 2024 року) були витягнуті з національних дашбордів. Для оцінки повноти вакцинації в eHealth записи були умовно поділені на 3 (або на 2 для КПК-2). Для кожного типу вакцини й закладу розраховували абсолютну різницю, абсолютну та відносну похибки. Було проведено кореляційний аналіз (коефіцієнт Пірсона) та лінійну регресію. Результати: було встановлено сильний позитивний кореляційний зв'язок між даними УкрВак та eHealth ($r = 0.987$, $p < 0.0001$). Модель лінійної регресії показала, що 97.3% варіації в УкрВак пояснюється показниками eHealth ($R^2 = 0.973$, $F = 800.4$, $p < 0.0001$). Однак виявлено систематичні розбіжності між системами залежно від типу вакцини та характеристик закладу. Найбільші відносні похибки спостерігались для КПК-2 (45.52%) та Поліо-3 (25.7%), що, ймовірно, пов'язано з обмеженням щодо обліку доз та затримками в заповненні електронної документації. Найбільша розбіжність – 117 дітей – виявлена для КПК-2 у сільському закладі. При стратифікації за типом населеного пункту найбільші розбіжності були зафіксовані в сільській місцевості (середня відносна похибка: 20.13%) порівняно з міською (4.56%) та напівміською (10.00%). Висновки. Хоча дані з eHealth та УкрВак демонструють високу статистичну узгодженість, системи не є функціонально взаємозамінними. Виявлені розбіжності за видами вакцин, регіонами та типами населених пунктів свідчать про необхідність впровадження централізованого електронного реєстру щеплень, стандартизації полів введення, зміцнення інфраструктури в сільських районах та запровадження механізмів валідації даних у реальному часі.

Ключові слова: база даних, точність даних, демографічні чинники, інформаційні системи охорони здоров'я, імунізація, вакцинація, охоплення вакцинацією.



Copyright: © 2025 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: 616.831-005.1-021-035:616.5-004-092.19-06-085.275:577.112.386.5:577.164.1

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.2\(154\).2025.209-214](https://doi.org/10.32345/USMYJ.2(154).2025.209-214)

Received: March 18, 2025

Accepted: May 21, 2025

Розвиток інфаркту головного мозку у зв'язку з прийомом метотрексату при системній локальній склеродермії: клінічний випадок

Роман Сирватка, Ганна Трепет

Кафедра неврології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна

Corresponding Author:

Roman Syrvatka

romansyrvatka1@gmail.com

Анотація: системний склероз (у Європі захворюваність 7-33 випадки на 100 тис населення) є системним захворюванням сполучної тканини та дрібних судин. Препаратом вибору для лікування шкірних змін (системної локальної склеродермії) при системному склерозі є метотрексат, серед побічних ефектів якого є гіпергомоцистеїнемія, що додатково ушкоджує судини та призводить до атеросклерозу, тромбозу і відповідно до розвитку серцево-судинних та цереброваскулярних захворювань, зокрема мозкового інсульту. Нашою метою було дослідити патогенетичну складову, план діагностичних досліджень та тактику лікування пацієнтки з ішемічним інфарктом головного мозку у басейні лівої середньої мозкової артерії у зв'язку з прийомом метотрексату (10 мг 1 раз на тиждень) при системній локальній склеродермії. При огляді виявлено центральний монопарез та моногіпестезія у правій верхній кінцівці і легке порушення вимови, при нейровізуалізації ознаки стенозування лівої середньої мозкової артерії та ішемічне вогнище гострого порушення кровообігу у лівій лобній частці, а також гіпергомоцистеїнемія (17 мкмоль/л). Пацієнтка госпіталізована, коли симптоми тривали понад 24 години, в зв'язку з чим тромболітична терапія не була проведена, тому було проведено терапію: антитромбоцитарну (ацетилсаліцилова кислота 100 мг 1р/добу), нормалізація артеріального тиску (периндоприлу аргінін (5 мг)/індапамід (1,25 мг) 1р/добу), нормалізація гіперхолестеринемії (симвастатин 20 мг 1р/добу), нормалізація рівня гомоцистеїну (фолієва кислота по 1 капсулі двічі на добу, комплекс вітамінів групи В). Ефективність проведеного лікування підтверджується абсолютною відсутністю неврологічної симптоматики на момент виписки.

Ключові слова: ішемічний інсульт, системна локальна склеродермія, метотрексат, гіпергомоцистеїнемія, фолієва кислота

Вступ

Системний склероз – це рідкісне автоімунне захворювання сполучної тканини, що характеризується аномальним відкладенням колагену, яке спричиняє фіброз шкіри (так звана склеродермія) та внутрішніх органів, і

ушкодженням дрібних судин та аномаліями ангиогенезу. Поширеність системного склерозу становить 1:10000, у Європі захворюваність 7-33:100000, хворіють переважно жінки [1]. Метотрексат, що є препаратом вибору для лікування шкірних змін (системної ло-

кальної склеродермії) при ранньому системному склерозі, є антиметаболітом фолієвої кислоти, який показав високу ефективність у лікуванні ревматичних захворювань та злоякісних новоутворень. Проте метотрексат може викликати ряд побічних реакцій, зокрема це пряма нейротоксичність, що проявляється лейкоенцефалопатією [2, 3] та гіпергомоцистеїнемією. Високі рівні гомоцистеїну здатні ушкоджувати судини та призводити до тромбозу [4, 5], що збільшує ризик розвитку серцево-судинних захворювань, зокрема цереброваскулярних хвороб за принципом оклюзії судин та розвитку інфаркту головного мозку. Таке ускладнення прийому метотрексату є рідкісним і ми мали можливість його спостерігати у нашої пацієнтки.

Мета

Дослідити механізми виникнення, діагностичну тактику та план лікування пацієнтки з ішемічним інфарктом головного мозку, яка приймає метотрексат у зв'язку з системною локальною склеродермією.

Опис клінічного випадку

Пацієнтка Ю., 48 років, була госпіталізована ургентно 09.12.2024 зі скаргами на оніміння та слабкість в правій руці, порушення вимови, АТ 130 / 80 мм рт ст. З анамнезу відомо, що у пацієнтки гіпертонічна хвороба III ст, ступінь 3, ризик 4 (для нормалізації артеріального тиску приймає периндоприл аргінін (5 мг) / індапамід (1,25 мг)), перенесений ішемічний інфаркт головного мозку (2006), системна локальна склеродермія (пацієнтка приймає метотрексат 10 мг 1 раз на тиждень перорально). Госпіталізована поза межами терапевтичного вікна (тривалість симптомів понад 24 години).

Неврологічний статус: Свідомість ясна (шкала ком Глазго=15 балів), менінгеальні знаки не викликаються. Очні щілини D=S, зіниці рівномірні. Корнеальні рефлекси викликаються, фотореакції збережені. Обличчя симетричне. Глотковий та піднебінний рефлекси збережені. Мова – легка дизартрія. Девіація кінчика язика вліво. Рефлекси орального автоматизму позитивні (Марінеску-Радовичі з двох сторін, хоботковий рефлекс). При верхній пробі Барре відстає права рука.

Сухожилкові рефлекси з рук S>D, з ніг знижені. Позитивний симптом Бабінського справа. Гіпестезія в правій верхній кінцівці.

Відповідно до цього виявлено ознаки контрлатерального правобічного монопарезу (слабкість правої руки при верхній пробі Барре, знижені рефлекси з рук S>D), контрлатеральної правобічної моногіпестезії (гіпестезія правої верхньої кінцівки), девіацію кінчика язика вліво, позитивні рефлекси орального автоматизму (рефлекс Марінеску-Радовичі з двох сторін, хоботковий рефлекс), позитивний симптом Бабінського справа, легку дизартрію. Не було виявлено окорухових порушень, корнеальні, глотковий та піднебінний рефлекси збережені, обличчя симетричне, менінгеальні знаки не викликалися. Через це виникли підозри, що у пацієнтки ішемічний інсульт.

Було проведено обстеження по шкалам згідно Клінічної настанови, заснованої на доказах: «Організація надання допомоги при гострому ішемічному інсульті» [6] та Стандарту медичної допомоги: ішемічний інсульт [7]: згідно National Institutes of Health Stroke Scale визначено інвалідизуючий інсульт (3 бали); пацієнтка може приймати звичайну їжу (дисфагія – 0 б, відсутня); пацієнтці необхідна деяка допомога, але вона здатна ходити самостійно – 3 бали за модифікованою шкалою Ренкіна; індекс активності в повсякденному житті Бартел відповідав мінімальному обмеженню втрати неврологічних функцій (90 балів); згідно шкалою Брадена ризик розвитку пролежнів відсутній – 23 бали.

Для підтвердження діагнозу необхідно було провести нейровізуалізацію – МРТ головного мозку та КТ-ангіографію (попередньо перевірили рівень креатиніну), а також згідно протоколу призначено лабораторні дослідження – загальний аналіз крові та сечі, коагулограма, ліпидограма, АЛТ, АСТ, глюкоза крові, сечовина, білок крові, електроліти крові (K^+ , Na^+ , Cl^-), тропонін I.

Рівень креатиніну відповідав нормі, що надало можливість провести КТ-ангіографію, на якій виявлено ознаки гемодинамічно значущого стенозу M1 сегменту лівої середньої мозкової артерії, на МРТ-візуалізації головного мозку: ознаки гострого порушення

мозкового кровообігу за ішемічним типом у лівій лобній частці та хронічної церебральної мікроангіопатії у вигляді поодиноких осередків гліозу в супратенторіальних відділах головного мозку.

Проведено диференційну діагностику з гострою метотрекстат-асоційованою енцефалопатією, яка може бути одним з ускладнень прийому метотрексату. Згідно даних КТ-ангіографії та МРТ не виявлено характерних ознак для цього ускладнення.

На основі цих даних був поставлений діагноз – цереброваскулярна хвороба: Інфаркт головного мозку в басейні лівої середньої мозкової артерії, одразу було призначено відповідне лікування, але пошук причини розвитку інсульту продовжився.

З лабораторних аналізів відмінними від нормативних значень були рівні холестерину (відповідало помірному ризику розвитку атеросклерозу) та ЛПНЩ (відповідало підвищеному рівні), ліпідограма відповідала підвищеним показникам у пацієнтки з високим серцево-судинним ризиком згідно з ESC 2021.

Для уникнення пропуску фібриляції передсердь, супутнього інфаркту міокарда або структурних захворювань серця, що могли бути причинами інсульту, було проведено ЕКГ, ЕхоКГ, УЗД брахіоцефальних судин (проведено згідно локального клінічного протоколу, що ґрунтується на «Організація надання допомоги при гострому ішемічному інсульті: Клінічна настанова, заснована на доказах» [6] та Стандарту медичної допомоги: ішемічний інсульт [7]), але не виявлено патологічних змін, кардіолог при огляді визначив гіпертонічну хворобу III ст., 3 ст., ризик 4 (дуже високий). Оскільки нам був відомий факт прийому метотрексату пацієнткою та можливий розвиток гіпергомоцистемії, було проведено лабораторне дослідження рівня гомоцистеїну, яке відповідало помірному ризику серцево-судинних ускладнень – 17 мкмоль/л. Це дало нам підстави вважати, що ішемічний інфаркт головного мозку в даному випадку має поєднаний характер виникнення: вплив гіпергомоцистемії та вазопатична дія при системній локальній склеродермії.

На основі проведеного огляду та скарг, нейровізуалізації, лабораторних та інструментальних досліджень було визначено діагноз:

ЦВХ: Інфаркт головного мозку в басейні лівої середньої мозкової артерії

Гіпертонічна хвороба III ст, ступінь 3, ризик 4 (дуже високий), СН 0 ст

Системна локальна склеродермія з ураженням шкіри

Оскільки пацієнтка госпіталізована поза межами терапевтичного вікна (понад 24 години після появи скарг), тромболітична терапія не була проведена, а при огляді нейрохірургів визначено відсутність показів до ендovasкулярної тромбектомії. Відповідно до цього призначено лікування: антитромбоцитарна терапія – ацетилсаліцилова кислота 100 мг 1р/добу ввечері, антигіпертензивна терапія – периндоприлу аргінін (5 мг)/індапамід (1,25 мг) 1р/добу під контролем АТ, ліпідознижуюча терапія – симвастатин 20 мг 1р/добу на ніч, фолієва кислота по 1 капсулі двічі на добу та комплекс вітамінів групи В (В6, В12) по схемі для нормалізації рівня гомоцистеїну, метотрекстат по схемі (10 мг 1 раз на тиждень перорально).

Проведена терапія показала позитивні результати, оскільки на момент виписки зі стаціонару 16.12.2024 була відсутня уся патологічна неврологічна симптоматика, згідно шкал: NIHSS – 0б, дисфагія – 0б, мШР – 0б, індекс Бартел – 100 б, шкала Браден – 23б.

Також була надані рекомендації: спостереження у сімейного лікаря, невролога, кардіолога за місцем проживання; контроль АТ і холестерину; контроль рівня гомоцистеїну.

Обговорення

Клінічний огляд дозволив запідозрити ішемічне ураження в зоні, відповідній лівій півкулі, з подальшим підтвердженням ішемії в басейні лівої середньої мозкової артерії за даними МРТ та КТА. При огляді спостерігались контрлатеральний правобічний монопарез, контрлатеральна моногіпестезія, легка дизартрія, девіація кінчика язика вліво, позитивні рефлекси орального автоматизму.

З метою уточнення діагнозу та виключення інших ймовірних причин ураження цен-

тральної нервової системи було проведено диференційний діагноз із гострою метотрексат-асоційованою енцефалопатією, яка може бути ускладненням прийому метотрексату [2].

З метою уточнення діагнозу та виключення інших ймовірних причин ураження центральної нервової системи було проведено диференційний діагноз із гострою метотрексат-асоційованою енцефалопатією, яка проявляється гострим неврологічним дефіцитом, що може імітувати інсульт, але має зовсім інший механізм розвитку. Її розвиток пов'язаний із прямим нейротоксичним впливом метотрексату. Клінічно гостра метотрексат-асоційована енцефалопатія характеризується раптовою появою афазії, геміпарезу, порушень свідомості, іноді з транзиторним або флюктууючим перебігом. У нашої пацієнтки спостерігались стійкі фокальні неврологічні симптоми (контралатеральний правобічний монопарез, моногіпестезія, девіація язика, дизартрія), які не мали транзиторного характеру і зберігались понад 24 години, що характерно саме для ішемічного інсульту.

Проведена нейровізуалізація (МРТ головного мозку) засвідчила наявність вогнища гострого ішемічного ураження в лівій лобній частці, а КТ-ангіографія виявила стеноз М1 сегменту лівої середньої мозкової артерії. Такі зміни чітко вказують на порушення мозкового кровообігу за ішемічним типом, на відміну від гострої метотрексат-асоційованої енцефалопатії, для якої характерні симетричні вогнища лейкоенцефалопатії в білій речовині мозку без ознак судинної патології. До того ж у пацієнтки було виявлено гіпергомоцистеїнемію (17 мкмоль/л), що є відомим фактором ризику тромбозів, а також вплив системної склеродермії на судини як додатковий вазопатогенний чинник. Окрім того таке ускладнення метотрексату розвивається при інтратекальному введенні та/або високих дозах препарату, наша ж пацієнтка приймала перорально у низьких дозах (10 мг 1 раз на тиждень). Відповідно до цього, діагноз гострої метотрексат-асоційованої енцефалопатії був виключений, а діагноз ішемічного інфаркту головного мозку підтверджений. [2, 3, 4, 8].

Причини ішемічного інфаркту головного мозку є різноманітними. Ми були свідками взаємозв'язку побічної дії вживання метотрексату та розвитку ішемічного інсульту. Пацієнтка Ю. приймає метотрексат у зв'язку з системним склерозом – рідкісним аутоімунним захворюванням сполучної тканини [1]. Незважаючи на свою високу ефективність, препарат можуть відмінити у зв'язку з побічними ефектами, такими як нудота, діарея, панцитопенія, захворювання печінки (стеатоз, фіброз, цироз), інтерстиціальний пневмоніт, пневмоцистна пневмонія, ниркова недостатність, тощо [8]. Окрім того, описані механізми токсичної дії метотрексату на нервову систему, пов'язані з інгібуванням ферментом дигідрофолатредуктази, накопиченням гомоцистеїну, зниженням рівня S-аденозилметіоніну та зміною метаболізму аденозину [2, 3]. Гомоцистеїн, що є амінокислотою і виступає агоністом рецепторів N-метил-D-аспартату [5], здатний порушувати баланс між прокоагулянтними та антикоагулянтними факторами, збільшенням виробництва активних форм кисню та порушенням синтезу оксиду азоту (NO) [4], що веде до пошкодження ендотелію судин і є фактором ризику розвитку атеросклерозу та тромбоутворення [9, 10]. Описана роль гіпергомоцистеїнемії у розвитку серцево-судинних, цереброваскулярних і тромбоемболічних захворювань [10, 11] та випадок розвитку інсульту при підвищеному рівні гомоцистеїну [12], хоча і не було описаних випадків про вплив метотрексату на розвиток ішемічного інфаркту головного мозку, що вказано на унікальність описаного нами клінічного випадку розвитку інфаркту головного мозку у зв'язку з прийомом метотрексату при системному склерозі. Окрім того, гіпергомоцистеїнемія у даному випадку може пояснити розвиток важкої гіпертонічної хвороби, що є обтяжливим фактором ризику інфаркту головного мозку.

Проведена терапія (антигіпертензивна, антитромбоцитарна, ліпідознижуюча) показала ефективність при лікуванні цієї пацієнтки, що може вказувати відсутність необхідності специфічної терапії для нормалізації рівня го-

моцистейну, що підтверджується літературними даними [10].

Висновки

Прийом метотрексату при системній локальній склеродермії за рахунок блокування дигідрофолатредуктази, що веде до гіпергомоцистемії, яка значно збільшує ризик розвитку серцево-судинних та цереброваскулярних захворювань. У нашої пацієнтки спостерігався розвиток ішемічного інфаркту головного мозку в басейні лівої середньої мозкової артерії, що підтвердилось при огляді (виявлено контрлатеральний правобічний монопарез, контрлатеральна моногіпестезія, легка дизартрія), нейровізуалізації (КТ-ознаки стенозування М1 сегменту лівої середньої мозкової артерії на КТА, гостре порушення мозкового кровообігу за ішемічним типом у лівій лобній частці та хронічна церебральна мікроангіопатія у вигляді поодиноких осередків гліозу в супратенторіальних відділах головного мозку на МРТ) і даних інструментального та лабораторних досліджень (гіперхолестеринемія, гіперліпопротеїнемія за рахунок ЛПНЩ, гіпергомоцистемія). До того ж діагностика вказала на найбільш ймовірні причини розвитку інсульту – гіпергомоцистемія

та вазопатична дія при системній локальній склеродермії. Проведена терапія (антитромбоцитарна терапія, антигіпертензивна терапія, ліпідознижуюча терапія, прийом фолієвої кислоти, комплексу вітамінів групи В (В6, В12) та метотрексату) показало високу ефективність в даному клінічному випадку.

Фінансування

Дане дослідження не отримало зовнішнього фінансування.

Конфлікт інтересів

Автори засвідчують відсутність конфлікту інтересів.

Згода на публікацію

Згода пацієнта на публікацію матеріалів клінічного випадку була отримана. Всі автори ознайомлені з текстом рукопису та надали згоду на його публікацію.

ORCID ID та внесок авторів:

[0009-0008-6221-895X](https://orcid.org/0009-0008-6221-895X) (B, C, D, F) Roman Syrvatka

[0000-0001-8300-7117](https://orcid.org/0000-0001-8300-7117) (A, B, E, F) Ganna Trepet

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

ЛІТЕРАТУРА:

1. Efrimescu, C. I., Donnelly, S., & Buggy, D. J. (2023). Systemic sclerosis. Part I: epidemiology, diagnosis and therapy. *BJA education*, 23(2), 66–75. <https://doi.org/10.1016/j.bjae.2022.10.004>
2. Benkirane, A., Mulquin, N., & London, F. (2022). Methotrexate-Induced Stroke-Like Encephalopathy: Beware the Stroke Mimic. *Journal of the Belgian Society of Radiology*, 106(1), 98. <https://doi.org/10.5334/jbsr.2935>
3. Śliwa-Tytka, P., Kaczmarek, A., Lejman, M., & Zawitkowska, J. (2022). Neurotoxicity Associated with Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia Chemotherapy and Immunotherapy. *International journal of molecular sciences*, 23(10), 5515. <https://doi.org/10.3390/ijms23105515>
4. Schiavi, C., Marri, L., & Negrini, S. (2023). Arterial thrombosis triggered by methotrexate-induced hyperhomocysteinemia in a systemic lupus erythematosus patient with antiphospholipid antibodies. *Thrombosis journal*, 21(1), 113. <https://doi.org/10.1186/s12959-023-00557-5>
5. Poddar R. (2021). Hyperhomocysteinemia is an emerging comorbidity in ischemic stroke. *Experimental neurology*, 336, 113541. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2020.113541>
6. Державне підприємство «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України». (2024). Організація надання допомоги при гострому ішемічному інсульті: Клінічна настанова, заснована на доказах. Міністерство охорони здоров'я України. Отримано з https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2024/06/2024_-kn-gostryj-ii.pdf
7. Міністерство охорони здоров'я України. (2024). Стандарт медичної допомоги: ішемічний інсульт (Наказ МОЗ України від 20 червня 2024 року №1070). Отримано з https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2024/06/1070_20062024_smd.pdf
8. Bedoui, Y., Guillot, X., Sélambarom, J., Guiraud, P., Giry, C., Jaffar-Bandjee, M. C., Ralandison, S., & Gasque, P. (2019). Methotrexate an Old Drug with New Tricks. *International journal of molecular sciences*, 20(20), 5023. <https://doi.org/10.3390/ijms20205023>

9. Yuan, D., Chu, J., Lin, H., Zhu, G., Qian, J., Yu, Y., Yao, T., Ping, F., Chen, F., & Liu, X. (2023). Mechanism of homocysteine-mediated endothelial injury and its consequences for atherosclerosis. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 9, 1109445. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.1109445>
10. Schiavi, C., Marri, L., & Negrini, S. (2023). Arterial thrombosis triggered by methotrexate-induced hyperhomocysteinemia in a systemic lupus erythematosus patient with antiphospholipid antibodies. *Thrombosis journal*, 21(1), 113. <https://doi.org/10.1186/s12959-023-00557-5>
11. Son P, Lewis L. Hyperhomocysteinemia. [Updated 2022 May 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554408/>
12. Rafay, A., Abdul Fatir, C., Hiba, H. T., Jamil, M., & Talha Awan, M. (2024). Hyperhomocysteinemia Presenting as Stroke in a Young Individual: A Case Report. *Cureus*, 16(1), e52381. <https://doi.org/10.7759/cureus.52381>

Development of cerebral infarction associated with methotrexate in systemic local scleroderma: a clinical case

Roman Syrvatka, Ganna Trepet

Department of Neurology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Corresponding Author:

Roman Syrvatka

romansyrvatka1@gmail.com

Abstract: systemic sclerosis is a systemic disease affecting connective tissue and small blood vessels, with an incidence of 7 to 33 cases per 100,000 population in Europe. The drug of choice for the treatment of skin changes (systemic localized scleroderma) in systemic sclerosis is methotrexate. One of its side effects is hyperhomocysteinemia, which additionally damages the vessels and leads to atherosclerosis, thrombosis, and, accordingly, the development of cardiovascular and cerebrovascular diseases, in particular stroke. We aimed to investigate the pathogenetic component, the plan of diagnostic studies, and the tactics of treatment of a patient with ischemic cerebral infarction in the basin of the left middle cerebral artery in connection with the administration of methotrexate (10 mg once a week) in systemic localized scleroderma. Examination revealed mono paresis and hypoesthesia in the right upper limb and mild speech impairment; neuroimaging revealed signs of stenosis of the left middle cerebral artery and an ischemic focus of acute circulatory disturbance in the left frontal lobe, as well as hyperhomocysteinemia (17 $\mu\text{mol/l}$). The patient was admitted to the hospital due to symptoms that continued for more than 24 hours, prompting the initiation of the following therapeutic measures: antiplatelet therapy (acetylsalicylic acid 100 mg 1 time/day), normalization of blood pressure (perindopril arginine (5 mg)/indapamide (1.25 mg) 1 time/day), normalization of hypercholesterolemia and hyperlipoproteinemia (simvastatin 20 mg 1 time/day), normalization of homocysteine levels (folic acid one capsule twice a day, B vitamin complex). The effectiveness of the treatment was confirmed by the absolute absence of neurological symptoms at the time of discharge.

Keywords: [Ischemic Stroke](#); [Localized Scleroderma](#); [Methotrexate](#); [Hyperhomocysteinemia](#); [Folic Acid](#).



Copyright: © 2025 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: 615.03/.06.263.5:615.554.1:678.744.32
[https://doi.org/10.32345/USMYJ.2\(154\).2025.215-223](https://doi.org/10.32345/USMYJ.2(154).2025.215-223)

Received: April 08, 2025
Accepted: June 12, 2025

Research on the development of a cosmetic product in a soft dosage form based on an extemporaneous suspension for the treatment of acne using carbomer

Anna Belei¹, Oksana Barna²

¹ Ternopil Academic Lyceum «Ukrainian Gymnasium» by I. Franko Ternopil City Council

² I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine

Corresponding Author:

Oksana Barna

+380677183491

barna@tdmu.edu.ua

Abstract: *acne is a chronic skin disease with a complex multifactorial pathogenesis, which is widespread and requires a long-term combination therapy. Local application of drugs is the standard method of treating acne. One of the drugs for external use, which is recommended by dermatologists-cosmetologists, is a solution for shaking or suspension that is extemporaneously manufactured and contains chloramphenicol, ichthyol, menthol, talc, zinc oxide, and ethanol. The disadvantages of suspensions are their instability during storage, the need for constant shaking before use. This can often lead to a violation of the ratio of active pharmaceutical ingredients and, accordingly, their dosage, as well as inconvenience during use. To improve the stability of this drug, it is advisable to increase the viscosity of the system by changing the dosage form: prepare a gel from a suspension. The research work is devoted to the research on the development of the composition of a cosmetic product in the form of a gel, which was obtained on the basis of the component composition of an extemporaneously manufactured medicinal product in the form of a shake-up solution, which is used topically for the treatment of acne. The composition was developed using triethanol amine as a neutralizer and two brands of gelling agents – carbomers Carbopol 974 P and Carbopol 980, which are most often used as gelling agents in the production of gels. In the research work, when obtaining a cosmetic product in the form of a gel using two brands of carbomer, the optimal amount of triethanolamine was determined, on which the pH value of the gel and its structural and rheological properties depended. Also, during the experiment, 6 series of studied samples of the cosmetic product were obtained, which contained gelling agents in three different concentrations (1%, 1.5% and 2%) in order to select the most optimal one, which would ensure sedimentation resistance and uniformity of the gel dosage during its application. We investigated such indicators of the obtained samples of the cosmetic product as homogeneity and dispersion using the microscopy method, pH value potentiometrically, colloidal stability by centrifugation and viscosity using a rotational viscometer. Their consumer characteristics were also studied, which concerned the quality of application, distribution and sensation on the skin that remained after applying the studied samples to its surface, namely: tightness, moisturization, stickiness or cooling. Series 2 of the studied cosmetic product, which includes 1.5% of carbomer of the Carbopol 974 P brand, had the best pharmaco-technological properties and consumer characteristics. It had the appearance of a homogeneous mass of mousse consistency, which was easily applied and*

evenly distributed on the surface of the skin, while not tightening it or drying it, leaving a feeling of moisture and cooling on it. It had a pH value of 7.0 and a viscosity of 13782 mPas.

Keywords: [Acne Vulgaris](#); [Carbomer \[Supplementary Concept\]](#); [Cosmetics](#); [Suspensions](#); [Skin Diseases](#); extemporaneous gel, gelling agents, soft dosage form.

Introduction

Acne is a quite common polymorphic inflammatory skin disease (hair follicles and sebaceous glands), which most often manifests itself on the face (in 99% of cases), on the neck (60%) and chest (15%) [1]. According to statistics, about 80% of the population aged 12 to 25 years and 30-40% of people over 25 years of age suffer from acne [2, 3, 4, 5]. Acne significantly affects the psycho-emotional sphere of the patient, his social adaptation and social status, which indicates the relevance of this problem and the need to create new and improve existing medicines (drugs) for the treatment and prevention of this disease.

The standard of acne treatment is topical therapy [1], which uses both industrially produced drugs [3, 6] and drugs manufactured in pharmacies. A shake-up mixture in the form of an extemporaneous suspension containing chloramphenicol, ichthyol, menthol, talc, zinc oxide and ethanol is one of the drugs that is often prescribed by dermatologists-cosmetologists for the topical treatment of acne. Suspensions are complex or microheterogeneous systems with a liquid dispersion medium in which one or more fine powdered active pharmaceutical ingredients (APIs), which are not dissolved in the dispersion medium, are distributed [7].

This product contains a combination of active pharmaceutical ingredients with well-studied medical uses and has been traditionally manufactured extemporaneously for over 30 years. It remains a popular choice among dermatologists because of its comprehensive composition and proven efficacy. It is also a suitable prescription for patients who cannot use retinoids in acne treatment.

Aim

To conduct research on the development of a cosmetic product in a soft dosage form based on the component composition of an extemporaneous suspension for the treatment

of acne, to determine the optimal brand and concentration of carbomer and the amount of triethanolamine for its neutralization, which will provide the best quality indicators and consumer characteristics of the developed cosmetic product.

Materials and methods

A cosmetic product in a soft dosage form based on an extemporaneous suspension for the treatment of acne was selected for the study. Two brands of carbomers: Carbopol 974 P and Carbopol 980 NF as gelling agents, and triethanolamine as neutralizer have been studied at the development of the gel. The quality indicators of the obtained cosmetic product and its consumer characteristics were studied in order to determine the optimal brand of carbopol and its concentration, as well as the amount of triethanolamine required for its neutralization, which will provide the best properties of the gel-like product.

Results and discussion

The main goal in the manufacture of complex dosage forms is to obtain a homogeneous system – a uniform distribution of components, which is achieved by grinding and mixing, as well as stability during use and storage by selecting special excipients, such as bases, emulsifiers and gelling agents [7, 8, 9]. To develop a cosmetic product in a soft dosage form for the treatment of acne, we took as a basis the component composition of the API of the extemporaneous shaking solution in the form of a suspension, which contains the following components:

Ichthyol	1,50	mg
Menthol	0,02	mg
Levomycetin	7,00	mg
Zinc oxide	7,00	mg
Talc	7,00	mg
Ethanol 70%	50,0	mg
Purified water	80,0	mg

This medicinal cosmetic product is a coarse suspension, which has its disadvantages, namely:

rapid settling of undissolved substances, which can complicate the dosing of API, so it must be shaken before each use. Also, the inconvenience of using is the need to use a cotton pad or gauze napkin to apply to the skin in the presence of a large amount of liquid. A cotton pad or gauze napkin absorbs a significant amount of a liquid phase with each selection for application, and this leads to a change in the composition of the medicinal cosmetic product during its use, and after a while there is almost no liquid phase left, which completely changes the ratio of components in the suspension. Also, when applying this product to the skin of the face, visible spots and lumps of insoluble powdered API remain on it.

To increase the stability of this product during use and for the convenience of its application, as well as to improve its consumer characteristics, its aqueous dispersion medium has to be changed to gel-like. For this, it was necessary to select the brand and concentration of the gelling agent, as well as the amount of triethanolamine needed for neutralization.

As a gelling agent, two grades of carbomers were chosen: Carbopol 974 P and Carbopol 980 NF, which are high molecular weight polymers of acrylic acid chemically cross-linked with polyalkenyl alcohols or divinyl glycol. They are characterized by high relative viscosity, short flow, and high suspension's ability [10]. Both grades are used for the production of gels for external use. The main difference between the above polymers is related to the type of substituent, the density of cross-linking, and the presence of hydrophobic comonomers. When using carbomer grades Carbopol® 980 NF and Carbopol® 974P NF, transparent gels and stable suspensions are formed upon neutralization. They are compatible with a wide range of active ingredients and other excipients.

During the study, 6 series were obtained using a gel base: three based on the Carbopol 974 P brand with different gelling agent concentrations (1, 1.5 and 2%), and three based on the Carbopol 980 NF brand also with gelling agent concentrations of 1, 1.5 and 2%. Triethanolamine was used to neutralize the carbomer, the amount of which was determined experimentally, since

the maximum viscosity is achieved in a neutral environment and the pH value of the gel should be within 5.0-7.0.

Triethanolamine was added to the gel dropwise with constant stirring, and the pH value was measured using a potentiometer (State Pharmacopoeia of Ukraine, 2.0., Vol. 1, p. 2.2.3) [11]. The results of the study are given in Table 1.1.

Table 1.1 – Results of the study of the pH value of gel bases with different brands and concentrations of carbomer after neutralization with triethanolamine.

№	Carbomer grades	C, %	y1	y2	y3
1	Carbopol 974 P	1,0	19	0,80	5,40
2	Carbopol 974 P	1,5	22	0,92	5,56
3	Carbopol 974 P	2,0	30	1,26	5,52
4	Carbopol 980 NF	1,0	20	0,84	5,88
5	Carbopol 980 NF	1,5	27	1,13	5,06
6	Carbopol 980 NF	2,0	34	1,43	4,95

Note: C – the concentration of carbomer, %;
y1 – the number of drops of triethanolamine;
y2 – the mass of triethanolamine, g,
y3 – the pH value of the gel base.

The experimental data shows that as carbomer concentration increases, the amount of triethanolamine required for neutralization increases.

After preparing gel with satisfactory technological properties, a cosmetic product was prepared on a gel basis using the following technology. In ethanol solution menthol and chloramphenicol were dissolved. Zinc oxide and talc were dispersed in a mortar and mixed with alcohol solution using a pestle until homogeneity was achieved, then added Ichthyol last. The mixture of active pharmaceutical ingredients ground to homogeneity was carefully added in portions to gel base with constant stirring [7, 12, 13].

We received 6 series of cosmetic products for which a number of studies were conducted, including their appearance, pH value, colloidal stability, rheological properties (viscosity), and

homogeneity. Consumer characteristics that have been investigated include ease of application and uniform distribution of the cosmetic product on the surface while applying it, and the sensation of tightness, dryness, or hydration on the skin after application [9, 11, 13-15]. The results of the study are given in Table 1.2.

We determined the pH value of the studied samples of the received cosmetic product, since the APIs added to the gel base could cause a shift in the pH value. The pH value of the skin, which ranges from 3 to 7, is the primary factor in choosing cosmetic preparations. The pH of acne patients' skin was found to shift towards an alkaline pH in 89.5% of patients according to literature data [3].

Therefore, we considered the best series of the studied cosmetic product to be the one whose pH [9, 11] value shifted the least to the alkaline side, i.e. series 2; the following were series 1 and series 6, the worst in terms of this indicator were series 3 and 4. But, in general, all series fall within the range of 6.5-7.5 in terms of pH value [3].

An OPn-3 centrifuge was used to determine colloidal stability. The study was conducted at a centrifuge speed of 6000 rpm for 5 min and was visually evaluated on a 5-point system.

The best series was considered to be the one where the liquid layer separated from the mass was the smallest (5 points), while the worst was 1 point. It was determined that series 6 is the most stable, followed by series 5, and lastly series 2.

The worst stability was observed for series 4. Series 3 is not significantly better than it in terms of colloidal stability.

The next stage of our research was the study of rheological indicators, namely viscosity, which was carried out using a MYR VR 3000 rotational viscometer. The tests were carried out at a temperature of $(20 \pm 0.5)^\circ\text{C}$. A sample weight of about 150 g in measuring cups was placed in a thermostat. The required test temperature was set to $(20 \pm 0.5)^\circ\text{C}$ and maintained for 20 minutes.

After that, the required rotor (depending on the viscosity of the sample) and its rotation speed were set on the rotational viscometer, and the viscosity was measured. The obtained values were expressed in $\text{mPa}\cdot\text{s}$ [8, 9, 11].

Series 1, 3, and 4 are characterized by a heterogeneous structure and low viscosity. The 6th series is considered the most acceptable viscosity and has optimal rheological properties. Series 5 and 2 are ranked second and third in terms of viscosity.

Volunteers were used to conduct consumer characteristics studies, where a small amount of each series sample was applied to the skin surface and subjective sensations were described. The assessment of the product was done on a five-point scale, which included ease of application, even distribution, absence of tightness and dryness of the skin, and a feeling of skin hydration.

Series 1: easy to apply (5 points), evenly distributed (5 points), does not tighten or dry the skin (5 points). *Series 2:* easy to apply (5 points),

Table 1.2 – Results of a study of the effect of the brand and concentration of the gelling agent on the properties of a soft dosage form based on an extemporaneous suspension for the treatment of acne.

№	Carbomer grades	C, %	y1	y2	y3	y4	y5	y6
1	Carbopol 974 P	1,0	7,16	3	2890	5	5	5
2	Carbopol 974 P	1,5	7,00	4	13782	5	5	5
3	Carbopol 974 P	2,0	7,36	2	7830	5	4	5
4	Carbopol 980 NF	1,0	7,33	1	2963	5	4	5
5	Carbopol 980 NF	1,5	7,24	4,5	14950	5	5	5
6	Carbopol 980 NF	2,0	7,18	5	33900	4	4	3

Note: C – concentration of gelling agent, %; y1 – pH value; y2 – colloidal stability, score (1-5); y3 – viscosity, $\text{mPa}\cdot\text{s}$; y4 – ease of application, score; y5 – uniform distribution during application, score; y6 – subjective sensations on the skin after application, score.

evenly distributed (5 points), does not tighten or dry, but on the contrary – moisturizes the skin (5 points). *Series 3*: easy to apply (5 points), after distribution, traces remain on the skin (4 points), does not tighten or dry the skin (5 points). *Series 4*: easy to apply (5 points), evenly distributed after a while (4 points), does not tighten or dry the skin, moisturizing effect (5 points). *Series 5*: easy to apply (5 points), evenly distributed (5 points), does not tighten or dry the skin (5 points). *Series 6*: harder to apply (4 points), harder to distribute (4 points), tightens the skin (3 points).

So, according to consumer characteristics, series 1, 2 and 5 were recognized as the best; according to colloidal stability, the series of the studied cosmetic products can be placed in descending order: 6, 5, 2, 1, 3 and 4; according to rheological characteristics, series 6 was the best, series 2 and 5 also had an acceptable viscosity value; series 2 had the closest pH value to neutral.

To study the homogeneity and dispersion of the obtained cosmetic products, the microscopy method was used using the Levenhuk Rainbow

2L NG Amethyst microscope. Photographs of cosmetic product (C) samples were obtained at 3 magnifications, namely at x4, at x10 and at x40, which were visually evaluated [15].

Photographs of samples of 6 series are shown in Fig. 1.1-1.6.

Figure 1.1 depicts photographs of sample series 1 of the cosmetic product being studied, which exhibit heterogeneity, a characteristic of suspensions.

However, at a magnification of «x 4» it is visible that the particles of the dispersed phase are collected in large conglomerates, there are also single coarse particles, which are already more clearly visible at a magnification of «x 10». The dispersed phase is observed as a loose mass and single needle-shaped crystals at 40x magnification.

Fig. 1.2 shows photographs of a sample of series 2 of the studied cosmetic product, which show the homogeneity of the studied agent, the dispersed phase is finely dispersed and evenly distributed throughout the entire field of the microscope, which is very clearly visible at a

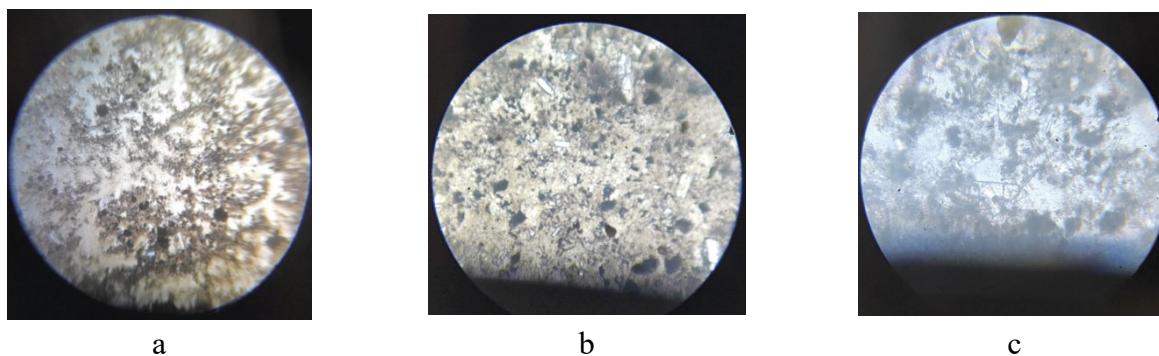


Figure 1.1 – Photographs of a sample of cosmetic product series 1 (based on 1% Carbopol 974 P), obtained at different magnifications: a – x4, b – x10, c – x40.

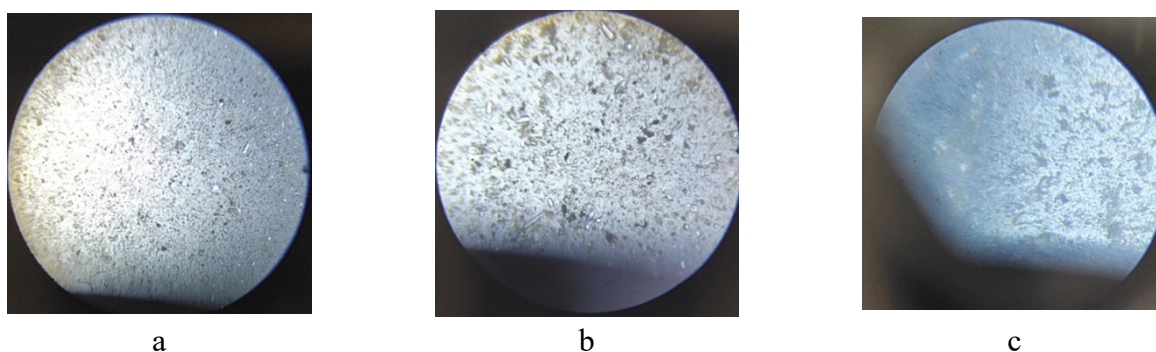


Figure 1.2 – Photographs of a sample of cosmetic product series 2 (based on 1.5% Carbopol 974 P), obtained at different magnifications: a – x4, b – x10, c – x40.

magnification of «x 4». At a magnification of «x 10» single, slightly larger particles are visible, which are distributed evenly. In the photo at a magnification of «x 40» the studied agent has the appearance of a finely dispersed, loose homogeneous mass.

Fig. 1.3 shows photographs of a sample of series 3 of the studied compacted concrete. At a magnification of «x 4», the sample is homogeneous, with isolated larger particles, but compacted.

More dense conglomerates can be observed at a magnification of «x 10», also here large particles are more clearly visible. At a magnification of «x 40» – this is a loose mass with fuzzy edges of the dispersed phase.

Photographs of a sample of series 4 of the studied cosmetic product are shown in Fig. 1.4. From the photos, it can be concluded that this series is quite dense at all magnifications. This sample is homogeneous with the inclusion of single large particles of regular shape. At a magnification of «x 40» a loose inhomogeneous dispersed phase without clear contours is visible.

Fig. 1.5 shows photographs of a sample of series 5 of the studied cosmetic product, which show its density, and a significant number of large-crystalline particles and their conglomerates are also observed. At a magnification of «x 10», single needle-shaped crystals stand out, and at «x 40» – a loose, heterogeneous dispersed phase.

Photographs of a sample of series 6 of the studied cosmetic product are shown in Fig. 1.6, which show its dense structure with a certain number of coarse particles evenly distributed throughout the entire field of the microscope. Only at a magnification of «x 40» is a loose, heterogeneous dispersed phase with large conglomerates of particles visible.

According to the conducted microscopic studies, it was found that most of the samples of the studied cosmetic product were homogeneous in the field of view of the microscope, some with partial compaction and stratification of the dispersed phase. Samples of series 4, 5 and 6 turned out to be quite dense; samples of series 2, 3 and 4, 5 were homogeneous.

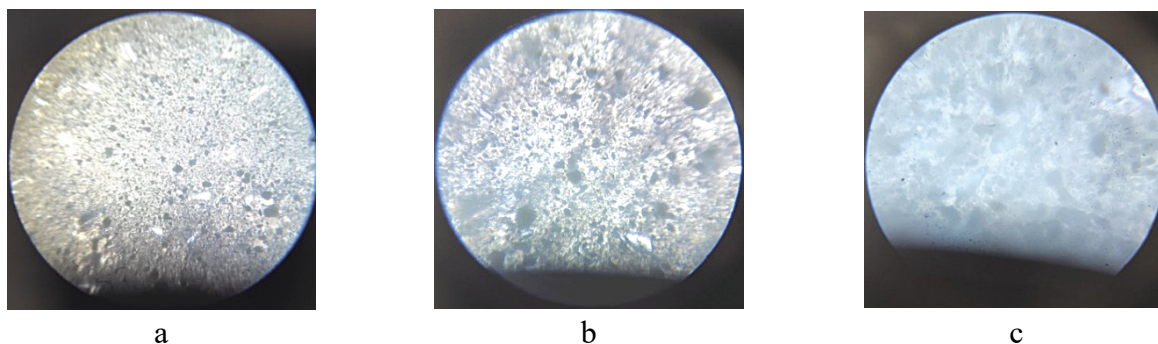


Figure 1.3 – Photographs of a sample of a cosmetic product series 3 (based on 2% Carbopol 974 P), obtained at different magnifications: a – x4, b – x10, c – x40.

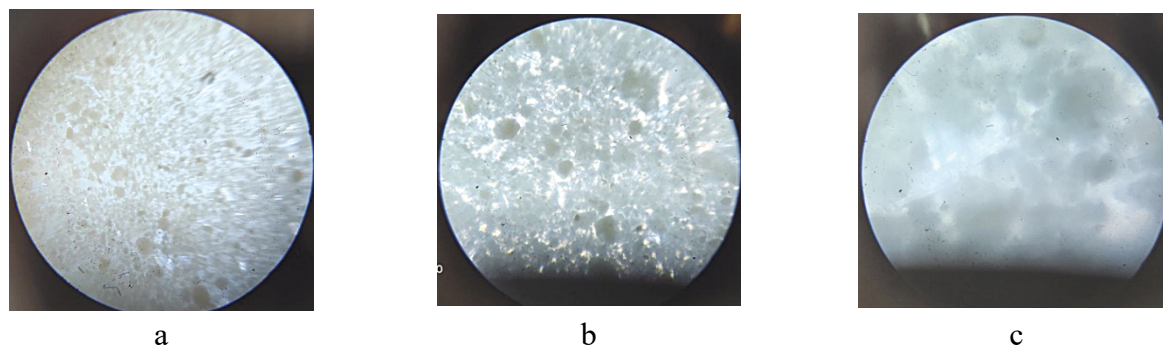


Figure 1.4 – Photographs of a sample of a cosmetic product series 4 (based on 1% Carbopol 980 NF), obtained at different magnifications: a – x4, b – x10, c – x40.

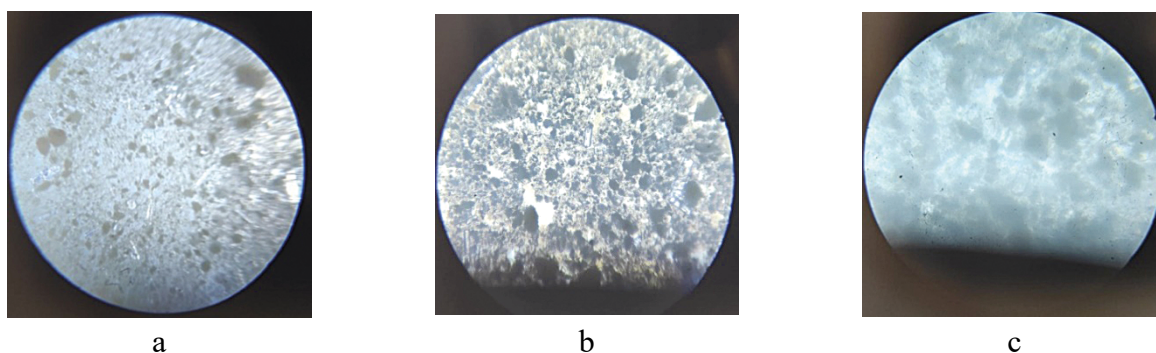


Figure 1.5 – Photographs of a sample of a cosmetic product series 5 (based on 1.5% Carbopol 980 NF) obtained at different magnifications: a – x4, b – x10, c – x40.

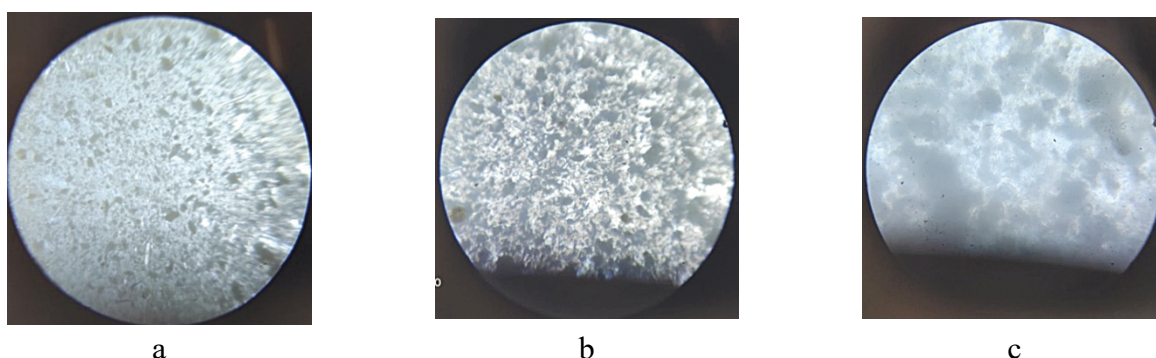


Figure 1.6 – Photographs of a sample of a cosmetic product series 6 (based on 2% Carbopol 980 NF), obtained at different magnifications: a – x4, b – x10, c – x40.

Conclusions

The effect of gelling agents in different concentrations on the technological and consumer properties of the obtained cosmetic product for the treatment of acne was studied. It was established that the best is series 2 of the studied cosmetic product, which includes 1.5% carbomer of the Carbopol 974 R brand. In appearance, it is a homogeneous mass of mousse consistency, which is easily applied and evenly distributed on the surface of the skin, while not tightening or drying the skin, leaving a feeling of hydration and cooling on the skin; pH value is 7.0 and viscosity – 13782 mPa·s.

The improved form of this cosmetic product, namely the gel, has better consumer characteristics and stability, which, in turn, ensures uniformity and accuracy of dosing. This prescription is relevant when prescribed by dermatologists for the treatment of acne due to the complex, well-studied composition of

the API, and the new form will provide greater practicality and comfort for daily use.

Financing

The conduct of this study and writing of the manuscript was carried out without external funding.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Consent to publication

All authors have reviewed and consented to manuscript publication.

ORCID ID

and author contribution:

(B, C, D, E) Anna Belei

[0000-0002-5047-1359](https://orcid.org/0000-0002-5047-1359) (A, D, E, F) Oksana

Barna

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

1. Настанова 00285. Акне. Державний експертний центр міністерства охорони здоров'я України. 2017;1-21.
2. Болотна ЛА, Глушок ВС, Денисенко ОІ та ін. Дерматологія. Венерологія: підручник; за ред. Святенко ТВ. Київ: Нова книга; 2021.
3. Поліон НМ, Дюдюк АД, Горбунцов ВВ, Антипова ЖА. Акне і акнеподібні дерматози. Дерматовенерологія. Косметологія. Сексопатологія. 2018;1(4):87-98.
4. Килимчук В. Сучасні перспективи лікування пацієнтів з акне. Дерматологія. 2023;7(543):2.
5. Сюсюка ВГ, Макуріна ГІ., Чорненька АС, Сергієнко МЮ, Єршова ОА. Мультидисциплінарний підхід у веденні пацієнток з акне. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022;1(56):29-36.
6. Державний реєстр лікарських засобів України [Інтернет]. Державний реєстр лікарських засобів України; Доступно на: <http://www.drlz.com.ua/>.
7. Ярних ТГ, Вишневецька ЛІ., Ковальова ТМ. та ін; Навчальний посібник з аптечної технології ліків: навч. посібник для здобувачів вищ. освіти спеціальності «226 Фармація, промислова фармація» / під ред. проф. Вишневецької ЛІ., Ярних ТГ. Харків: Оригінал; 2021.
8. Вонс БВ, Мельник ЮЯ, Грошовий ТА, Скорохода ВЙ, Чубка МБ. Реологічні дослідження гелю, що містить водний витяг з ксенодерми, для місцевого лікування опіків. Фармацевтичний часопис. 2019;(2):30-35. doi:10.11603/2312-0967.2019.2.10199
9. Федоровська МІ, Жук КІ, Серебрякова ОВ. Розробка складу емульсійної основи крему, призначеного для atopічної шкіри. Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології. Національний фармацевтичний університет, 2024.121-125.
10. <https://www.imcd.de/product/carbopol-980-nf-polymer/01t6900000AXi6JAAT?business-group=pharmaceuticals>
11. State Pharmacopoeia of Ukraine: 3 Vol. Kharkiv: Ukrainian Scientific Pharmacopoeia Center of Quality of Medicinal Products. Ed.2. Vol.3. Kharkiv: Ukrainian Scientific Pharmacopoeia Center of Quality of Medicinal Products; 2014.
12. Дяченко М. Удосконалення складу та технології екстемпоральних м'яких лікарських засобів з дьогтем березовим [кваліфік. робота]. Харків: НФаУ; 2022.
13. Пешук ЛВ, Бавіка ЛІ, Демідов ІМ. Технологія парфумерно-косметичних продуктів. Київ: Центр учбової літератури; 2022.
14. Мацькевич КВ, Афанасенко ОВ, Руденко АБ. Новітні підходи до розробки методів контролю якості для лікувальних косметичних засобів, що містить ментол та камфору. Матеріали наук.-практ. конф.і з міжнар. уч. «Фармацевтична освіта, наука та практика: стан, проблеми, перспективи розвитку», присвяченої 25-річчю фарм. ф-ту Національного медичного університету імені О. О. Богомольця; 2023 19-20 грудня; м. Київ. 2023. С. 433-434.
15. Ковальчук О. Дослідження впливу емульгаторів на деякі характеристики косметичного засобу на основі фітосубстанції кермек Гмеліна. [кваліфік. робота]. Тернопіль: І.Я. Горбачевського; 2022.

Дослідження з розробки косметичного засобу у м'якій лікарській формі на основі суспензії екстемпорального виготовлення для лікування акне із використанням карбомеру

Анна Белей¹, Оксана Барна²

¹ Тернопільський академічний ліцей «Українська гімназія» ім.І. Франка; 11 клас

² Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, Україна

Corresponding Author:

Oksana Barna

+380677183491

barna@tdmu.edu.ua

Анотація: акне або вугрова хвороба – це хронічне захворювання шкіри зі складним мультифакторним патогенезом, яке є широко поширене і потребує тривалої комбінованої терапії. Місцеве застосування лікарських засобів є стандартом лікування акне. Одним із препаратів для зовнішнього застосування, який рекомендується дерматологами-косметологами, є розчин для збовтування або суспензія екстемпорального виготовлення, яка містить левоміцетин, іхтіол, ментол, тальк, цинку оксид і етанол. Недоліком суспензій є їх нестабільність при зберіганні, потреба постійного струшування перед використанням. Це може часто призводити до порушення співвідношення активних фармацевтичних інгредієнтів і, відповідно, їх дозування, а також незручність при застосуванні. Щоб покращити стабільність даного препарату доцільно збільшити в'язкість системи шляхом зміни лікарської форми: із суспензії отримати гель. Дослідницьку роботу присвячено дослідженню з розробки складу косметичного засобу у формі гелю, який було отримано на основі компонентного складу лікарського засобу екстемпорального виготовлення у формі розчину для збовтування, яка застосовується місцево для лікування акне, із використанням двох марок карбомеру: Carbopol 974 P і Carbopol 980, які найчастіше використовуються в якості гелеутворювачів при виробництві гелів. У дослідницькій роботі при отриманні косметичного засобу у формі гелю із використанням двох марок карбомеру було визначено оптимальну кількість триетаноламіну, від якої залежало значення рН гелю і його структурно-реологічні властивості. Також, в ході експерименту було отримано 6 серій досліджуваних зразків косметичного засобу, до складу яких входили гелеутворювачі у трьох різних концентраціях (1 %, 1,5 % та 2 %) з метою вибору найбільш оптимальної, яка б забезпечила седиментаційну стійкість і однорідності дозування гелю при його застосуванні. Ми дослідили такі показники отриманих зразків косметичного засобу, як однорідність і дисперсність за допомогою методу мікроскопії, значення рН потенціометрично, колоїдну стабільність методом центрифугування і в'язкість за допомогою ротаційний віскозиметра. Також було вивчено їх споживчі характеристики, які стосувалися якості нанесення, розподілення і відчуття на шкірі, які залишалися після нанесення на її поверхню досліджуваних зразків, а саме: стягнутості, зволоженості, липкості або охолодження. Серія 2 досліджуваного косметичного засобу, до складу якої входить 1,5 % карбомеру марки Carbopol 974 P, мала найкращі фармако-технологічні властивості і споживчі характеристики. Вона мала вигляд однорідної маси мусової консистенції, яка легко наносилася і рівномірно розподілялася на поверхні шкіри, при цьому не стягувала її і не сушила, залишала відчуття зволоженості і охолодження на ній. Вона мала значення рН рівне 7,0 і в'язкість – 13782 mPas.

Ключові слова: акне, гель, гелеутворювачі, косметичний засіб, карбомер, м'яка лікарська форма, суспензія екстемпорального виготовлення.



Copyright: © 2025 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: 615.015.1.454.1:616.23-002-085

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.2\(154\).2025.224-233](https://doi.org/10.32345/USMYJ.2(154).2025.224-233)

Received: April 04, 2025

Accepted: May 13, 2025

Technological research in the development of a cosmetic product for acne correction during and after retinoid treatment

Alina Tymochko, Oksana Barna, Yuliia Plaskonis, Liliia Grytsyhyn

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ministry of Health of Ukraine,
Ternopil, Ukraine

Corresponding Author:

Oksana Barna

+380677183491

barna@tdmu.edu.ua

Abstract: *acne is a common dermatological problem significantly affecting patients' quality of life. Retinoids are among the effective treatments, known for their pronounced therapeutic effect. However, prolonged retinoid use is accompanied by side effects such as dryness, redness, irritation, peeling skin, and increased sensitivity to external factors. Cosmetic products with various actions are widely used to minimize these negative manifestations but often only partially compensate for therapy side effects. Therefore, developing a cosmetic product that comprehensively addresses negative skin reactions during and after retinoid treatment remains relevant. Our goal was to investigate the influence of pharmaceutical factors on quality and effectiveness indicators of a cosmetic product in the form of an emulgel for home skincare during and after retinoid acne treatment. An optimal cosmetic product formulation, specifically an emulgel combining emulsion and gel properties, was selected to provide effective moisturizing, nourishment, and skin barrier protection. The study of cosmetic product samples revealed that all tested samples exhibited satisfactory organoleptic properties, with a pH range of 6,73 to 7,11. According to the homogeneity and dispersity analysis, the least stable and most heterogeneous were samples 5 and 9, which demonstrated a diluted structure, significant gaps between particles, and signs of potential phase separation. Evaluation of colloidal stability showed that all tested samples were stable. However, thermodynamic stability testing revealed separation in samples 5 and 6. The best results for spreadability were observed in samples 2, 4, and 8, which showed good distribution ability and effective application during testing. 9 batches of the emulgel were produced, incorporating selected excipients and active ingredients, including plant oils, hydrophilic moisturizers, antioxidants, vitamins, and anti-inflammatory components promoting skin regeneration and reducing irritation. Samples underwent evaluations for organoleptic characteristics, pH, thermostability, colloidal stability, homogeneity, and dispersibility via microscopy. Emulsion type identification was conducted using dye staining. Three batches exhibited satisfactory pharmaceutical-technological properties: batch 2 with 0.5% guar gum solution, batch 4 with 1% sodium alginate solution, and batch 8 with 0.5% high molecular weight sodium hyaluronate solution. Further studies are planned to investigate the consumer characteristics of the selected cosmetic cream samples in order to choose the optimal emulgel composition for home care during retinoid treatment.*

Keywords: [Acne Vulgaris](#); [Cosmetics](#); [Skin Cream](#); [Retinoids](#); [Dermatology](#); technological research, pharmaceutical factors, emulgel.

Introduction

The research topic's relevance stems from acne's prevalence among adolescents and adults and the need for effective skin care during and after retinoid treatment. Despite proven retinoid effectiveness, their use results in dryness, redness, irritation, peeling, and increased skin sensitivity, significantly discomforting patients and requiring additional skin care products. Existing cosmetic products often inadequately address the comprehensive needs of retinoid-treated skin. Hence, there is a need for multifunctional cosmetic products that moisturize, soothe, regenerate, protect, and enhance skin barrier functions simultaneously [1-5].

Aim

The aim of our work was to conduct technological research in the development of the composition and production technology of an emulgel designed to correct the side effects of retinoid therapy.

Materials and methods

Special attention was given to choosing the cosmetic product formulation – specifically, emulgel – as optimal due to combining gel and emulsion structures, providing deep penetration of active ingredients, prolonged action, and restoration of skin's lipid layer [5-8].

To moisturize the skin, ingredients such as urea, high-molecular-weight sodium hyaluronate, and sodium alginate were used, which retain moisture in the epidermis and promote prolonged hydration. High-molecular-weight sodium hyaluronate, being a natural structural element of the skin, helps maintain moisture levels and enhances skin elasticity and firmness. Urea acts as a natural moisturizer, preventing transepidermal water loss, while sodium alginate creates a protective film on the skin that retains moisture. For skin regeneration, D-panthenol is used, which penetrates into the deeper layers of the epidermis and converts into pantothenic acid, stimulating cell regeneration and the healing of micro-damage. Aloe extract is known for its anti-inflammatory, moisturizing, and soothing properties, making it effective in healing irritated skin. Pomegranate extract, rich in antioxidants, helps protect the skin from oxidative stress and stimulates its renewal. To reduce irritation, plant

oils such as rosehip, sweet almond, and avocado oils were introduced. Rosehip oil contains a high concentration of essential fatty acids that help restore the skin's barrier function and reduce flaking. Almond oil also has emollient properties and helps decrease skin sensitivity, while avocado oil, rich in vitamins and antioxidants, provides intensive nourishment and protection. Vitamin E and medicinal plant extracts were used as antioxidants. Vitamin E is a powerful antioxidant that helps combat free radicals, which accelerate skin aging. Vanilla hydrolate adds not only a pleasant fragrance but also provides additional skin-soothing effects [9-11].

Results and Discussion

The creation of a combined product with multifunctional effects – namely anti-inflammatory, regenerative, moisturizing, and softening – is highly important and relevant. This is because consumers seek to minimize the number of skincare products used at home while still achieving long-lasting and high-quality cosmetic effects. A literature review revealed that there is a limited number of acne treatment products with such complex formulations; most usually contain only one or two active pharmaceutical ingredients (APIs).

The pharmaceutical-technological research focused on selecting gel-forming agents. Three different gelling agents were chosen based on literature and usage recommendations. These substances were also introduced in different concentrations to better assess their impact on the quality indicators of the cosmetic product [11]. The composition of the studied samples is shown in Table 1.

The hot emulsification method was used in the preparation of these samples [9-13]. The resulting series were subjected to organoleptic characteristics testing, according to which the following results were obtained.

Series 1, 2, 3: a thick cream with a dense texture, mustard-colored, easy to apply, has a sticky feel, provides a moisturizing sensation. Has a pleasant fresh aroma. *Series 4, 5, and 6* have a loose, delicate consistency, light-yellow in color, and moderately oily. They are easy to apply and distribute, possess excellent moisturizing properties, and feature a pleasant,

Table 1– Recipe for emulgel samples for acne correction in home care

Ingredient	Mass, g / Sample number								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Rosehip oil	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
Sweet almond oil	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
Avocado oil	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
Pomegranate extract	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
Aloe extract	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
Vitamin E	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
D-panthenol	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
Urea	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
Kamaben	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
Montanov 68	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
Guar gum	0,3	0,15	0,075	–	–	–	–	–	–
Sodium alginate	–	–	–	0,3	0,15	0,075	–	–	–
Sodium hyaluronate (high molecular weight)	–	–	–	–	–	–	0,3	0,15	0,075
Vanilla hydrolate	11,4	11,4	11,4	11,4	11,4	11,4	11,4	11,4	11,4

light, fresh scent. *Series 7, 8, and 9* exhibit an airy, creamy texture, are light-yellow in color, and have outstanding moisturizing properties. They are very easy to apply and distribute, moderately oily, and carry subtle notes of a fresh fragrance.

The next stage of our research was the determination of pH using a pH meter. During the study, it was found that the pH values ranged from 6.73 to 7.11. These results fall within the acceptable range for cosmetic products that are safe for application to the skin and mucous membranes and comply with the requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine [6, 14-15].

Subsequent research involved determining the homogeneity and dispersion of these emulgel using microscopy with a Levenhuk Rainbow 2L NG Amethyst microscope. Samples were examined at three different magnifications: x4, x10, and x40. Additionally, studies were performed to determine the emulsion type through staining. For this purpose, the water-soluble dye methylene blue was used. The obtained results are presented in the figures below [5-6, 14].

Figure 1.1 presents Series 1 of the cosmetic product under investigation.

The photographs show that the sample is homogeneous, with an even distribution of the

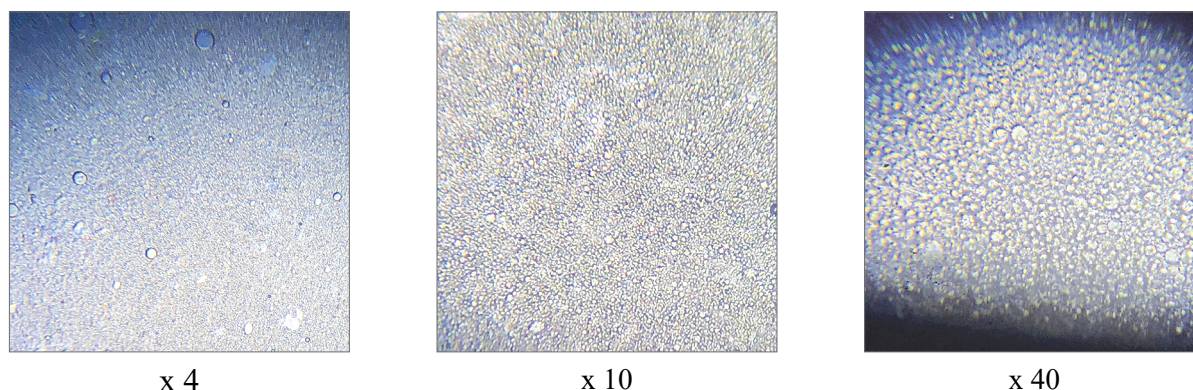


Figure 1.1 – Photograph of cosmetic product series 1 under different magnifications.

oil phase. At magnifications of "×10" and "×40", a finely dispersed structure with uniformly sized particles can be observed.

The results of the study of the homogeneity of series 2 are shown in Fig. 1.2.

From the presented drawings of the studied cosmetic product series 2, it is clear that this sample is dense, and you can also observe single inclusions of air bubbles.

The study of the homogeneity and dispersion of series 3 is shown in Fig. 1.3.

Examining the micrographs of series 3, we found that the obtained sample is dense with an unevenly distributed oil phase. At a magnification of "x40" it is clearly visible that the oil inclusions on the surface are heterogeneous and significantly different in size, and at "x4" and "x10" there are many air bubbles.

The results of the study of series 4 are shown in Fig. 1.4. The studied series is dense in structure, however, in the visible field, there are inclusions of oil droplets of different sizes, which are more

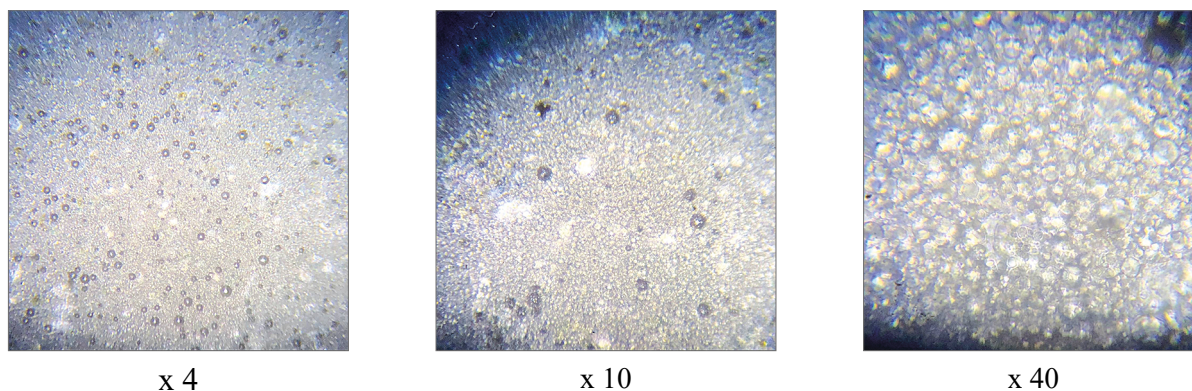


Figure 1.2 – Photograph of cosmetic product series 2 under different magnifications

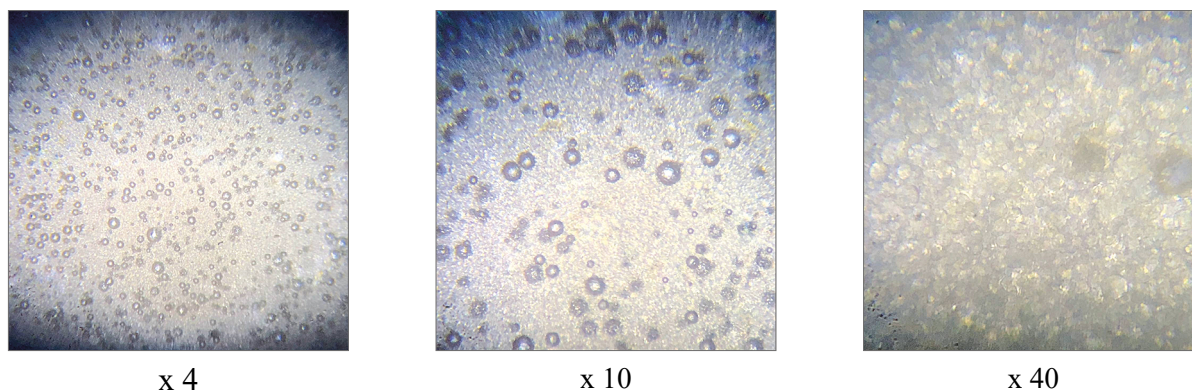


Figure 1.3 – Photograph of cosmetic product series 3 under different magnifications

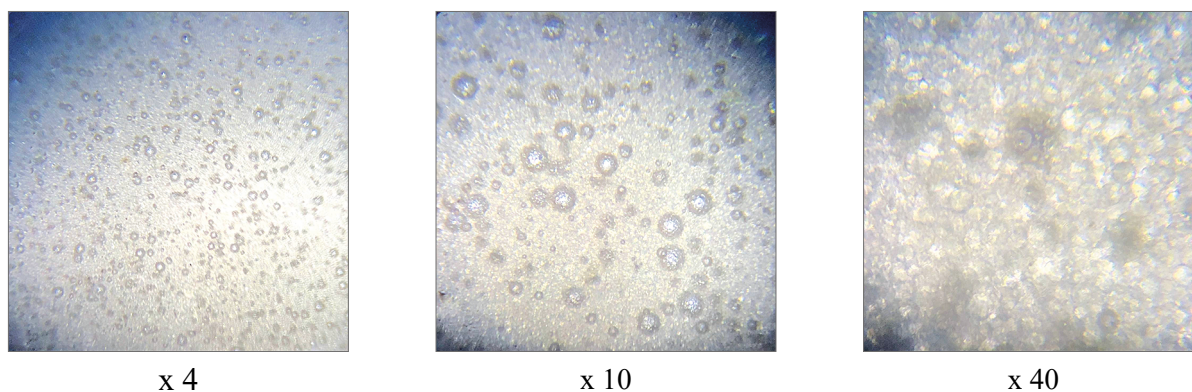


Figure 1.4 – Photograph of cosmetic product series 4 under different magnifications

clearly visible at a magnification of "x10", and there is also a certain number of air bubbles. At a magnification of "x40", the structure is dense and homogeneous.

When studying the homogeneity of series 5, the results are shown in Fig. 1.5. From which it can be seen that the cosmetic has a loose structure with noticeable gaps between the particles, which are coarsely dispersed, which may indicate the instability of the emulsion. At a magnification of "x40", significant differences

in the size of the oil droplets are observed, which are large in size.

The images in Fig. 1.6 show series 6 of the studied cosmetic product. We can observe that this product, at a magnification of "x40", has a homogeneous structure with a large number of visible oil inclusions of various sizes, as well as air bubbles.

Figure 1.7. shows the results of the study of series 7. Analyzing the data, we can conclude that this product has a dense structure, but a certain

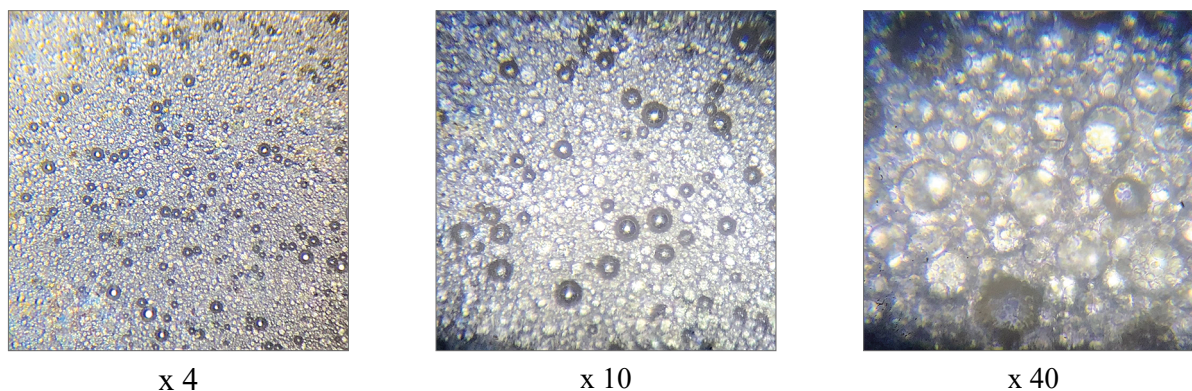


Figure 1.5 – Photograph of cosmetic product series 5 under different magnifications

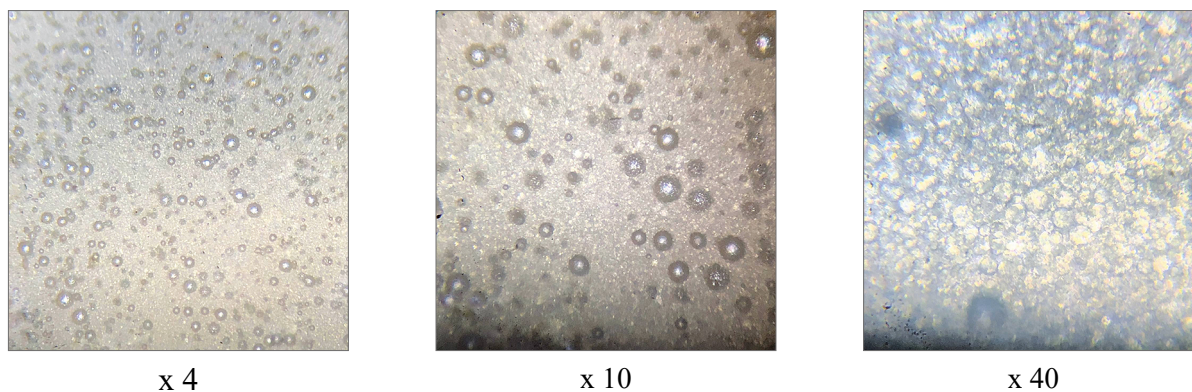


Figure 1.6 – Photograph of cosmetic product series 6 under different magnifications

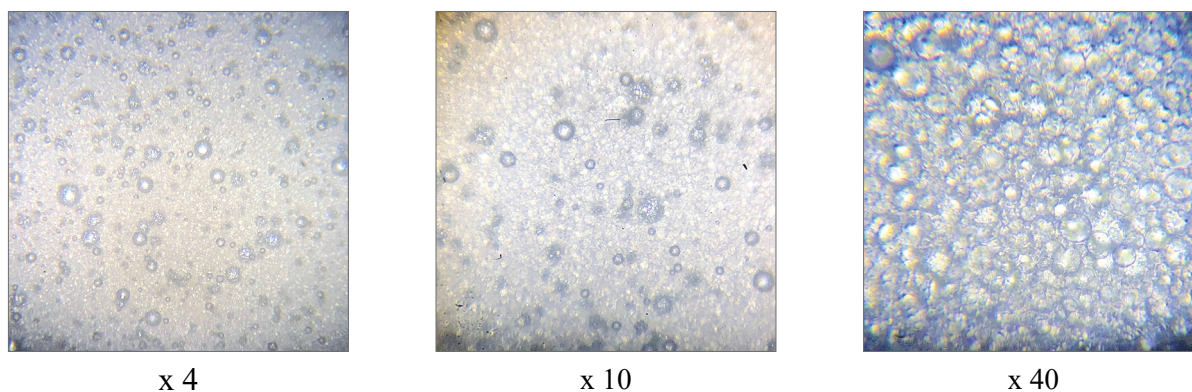


Figure 1.7 – Photograph of cosmetic product series 7 under different magnifications

number of air bubbles are observed. The photo shows that the CK has a uniform distribution of the oil phase, which is clearly visible at a magnification of "x40".

The results of the study of series 8 are shown in Fig. 1.8.

The cosmetic product of series 8 is homogeneous and dense in structure, which is clearly visible at a magnification of "x10". There is a certain number of bubbles present, which may indicate a loose structure of the sample.

The results of the study for series 9 are shown in Fig. 1.9. This sample is characterized by a heterogeneous, dispersed structure and an uneven distribution of the oil phase. At different magnifications, polydispersity and gaps between particles are evident. At magnifications of $\times 10$ and $\times 40$, oil droplets of varying sizes and numerous air bubbles are visible.

Based on microscopic examination, series 5 and 9 were found to be the least stable and heterogeneous, characterized by a loose

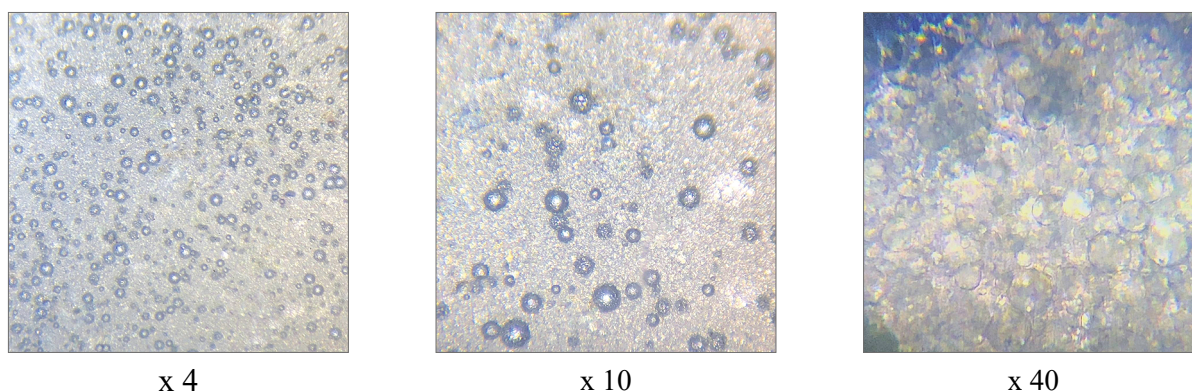


Figure 1.8 – Photograph of cosmetic product series 8 under different magnifications

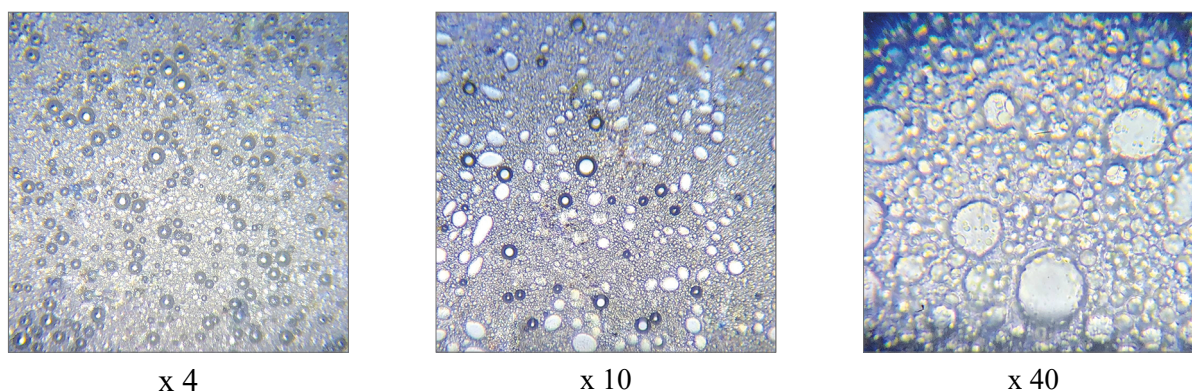


Figure 1.9 – Photograph of cosmetic product series 9 under different magnifications

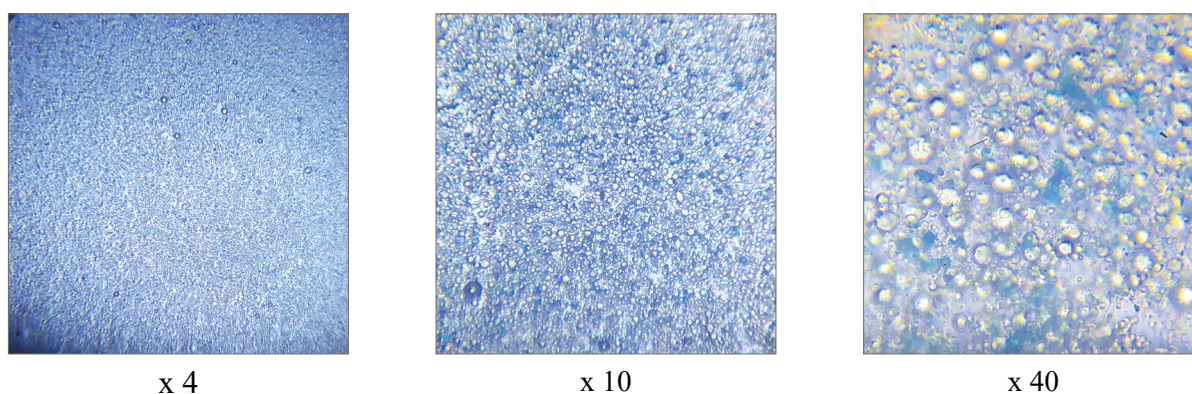


Figure 1.10 – Photograph of colored cosmetic product series 4 under different magnifications

structure, significant gaps between particles, and signs of possible stratification.

To determine the type of emulsion forming the basis of the cosmetic cream, the staining method with the water-soluble dye methylene blue was selected. An aqueous solution of the dye was mixed with a drop of the studied sample and examined under a microscope at different magnifications. The studies revealed that all samples were oil-in-water (o/w) emulsions, in which the aqueous phase was presented as a gel [9].

An example of the research results from one of the series, specifically series 4, is shown in Figure 1.10.

On the presented Fig. 1.10., it is clearly visible that the studied sample is an oil-in-water emulsion, with the field colored blue and transparent oil droplets present against its background.

Our further research focused on determining thermal stability and colloidal stability, which are important indicators of cosmetic product quality. These parameters indicate stability under adverse temperature conditions, which in turn affects the quality and shelf life of creams. To assess thermal stability, the test samples were kept at elevated and reduced temperatures for a specified period of time. Colloidal stability was studied by centrifugation at 6000 rpm for

5 minutes. When evaluating emulsion and emulgel systems, this indicator is crucial, as it reflects the absence of phase separation under shaking conditions [6, 14].

Analyzing the colloidal stability results, it was determined that none of the series underwent separation; however, foam formed on the surface of sample 5. In the thermal stability study, separation occurred in samples 5 and 6. Summarizing both thermal stability and colloidal stability results, it was established that samples 1, 2, 3, 4, 7, 8, and 9 were stable concerning these parameters.

The next study involved determining spreadability, during which the following parameters were evaluated: spreading area, ease of application, rapid absorption, absence of residue, and non-stickiness. The test sample was applied onto the skin at a speed of 10 cm/s in an amount of 0.2 g, after which the coverage area was assessed using filter paper by analyzing the size of the stain left on it [16]. Upon analyzing the obtained results, the best outcomes were achieved with batches 2, 4, and 8, which demonstrated excellent distribution and application efficiency.

The results of the research on cosmetic cream samples are presented in Table 2.

After comparing and analyzing the pharmacotechnological research results, series 2,

Table 2. – The results of the research on cosmetic cream samples

	Sample number				
	No. 1	No. 2	No. 3	No.4	No.5
pH value	6.73±0.02	6.87±0.04	6.86±0.02	6.90±0.03	7.01±0.03
Thermal stability	Stable	Stable	Stable	Stable	Not stable
Colloidal stability	Stable	Stable	Stable	Stable	Stable
Spreadability	22.5x14.5cm	34.0x18.5 cm	31.5x14.5 cm	38.5x21.5 cm	28.0x13.5 cm
Organoleptic and sensory properties	A thick, greasy cream that forms a sticky white spot upon application, with a sensation of stickiness.	A slightly greasy cream with a firm texture that moisturizes upon application and forms a white spot that disappears quickly.	A light, gentle cream that forms a white spot upon application, which is difficult to spread.	A light, greasy cream with a smooth consistency. Upon application, it moisturizes and provides pleasant sensory sensations.	A light greasy cream that moisturizes upon application but is poorly absorbed, forming a white spot.

Indicators	Sample number			
	No.6	No.7	No.8	No. 9
pH value	7.03±0.02	6.92±0.02	7.11±0.01	7.08±0.02
Thermal stability	Not stable	Stable	Stable	Stable
Colloidal stability	Stable	Stable	Stable	Stable
Spreadability	25.0x12 cm	23.5x12 cm	31.0x19 cm	27.0x16 cm
Organoleptic and sensory properties	A fluffy, delicate cream that moisturizes upon application but leaves a white spot that spreads and absorbs poorly.	A greasy cream that provides good moisture upon application, but feels sticky and absorbs poorly, forming a viscous, sticky mass.	A fluffy, delicate cream that moisturizes well upon application and does not leave any spots.	A greasy, delicate, fluffy, and watery cream that moisturizes and nourishes well upon application, leaving a white spot that disappears very quickly.

4, and 8 were selected for further in vivo testing and evaluation of consumer properties.

Conclusions

The effect of gelling agents in different concentrations on the pharmaco-technological properties of a cosmetic cream in the form of an emulgel for the correction of acne on the background of retinoid therapy was studied. In the course of the conducted studies, namely: determination of homogeneity and dispersion by microscopy, investigation of thermal stability and colloidal stability, determination of pH and spreadability, 3 series of cosmetic products were selected, which have satisfactory pharmaco-technological properties. These were series 2, 4, and 8.

Financing

The conduct of this study and writing of the manuscript was carried out without external funding.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Consent to publication

All authors have reviewed and consented to manuscript publication.

ORCID ID

and author contribution

(B, C, D, E) Tymochko Alina

[0000-0002-5047-1359](#) (A, D, E, F) Barna Oksana

[0000-0001-5299-1879](#) (D, E) Plaskonis Yuliya

[0000-0003-2619-3800](#) (A, E) Liliia Hrytsyshyn

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

1. Коваленко ВВ, Петренко ОМ. Особливості догляду за шкірою при застосуванні ретиноїдів. Фармацевтичний журнал. 2024; 1: 28-35.
2. Махновська І.М. Побічні ефекти ретиноїдів у дерматологічній практиці. Український журнал дерматології, венерології, косметології. 2022; 2: 33–36.
3. Іванов АВ. Сучасні підходи до лікування вугрової хвороби: огляд літератури. Український журнал дерматології. 2023; 2: 45-52.
4. Петрова СМ, Іваненко КП. Аналіз ринку косметичних засобів для лікування акне в Україні. Фармацевтичний часопис. 2024; 1(49): 73-81.
5. Fedorovska MI, Chmukh SS, Hlushchenko OM. Development of the ointment emulsion base formulation intended for cutaneous application in plantar xerosis. News of Pharmacy. 2025; 109 (1): 102-108 doi:10.24959/nphj.25.167.

6. Fedorovska MI, Serebriakova OV, Zhuk KI. "Development of the composition of the emulsion base of a cream intended for atopic skin." Fundamental and applied research in the field of pharmaceutical technology. National University of Pharmacy. 2024; 121-125.
7. Yefimova VG, Pilipenko TM. Development of the composition of the cosmetic emulsion cream with the application of oil from prayer of grannies and the study of its emulsion properties. Herald of Khmelnytskyi national university. 2019; 279(6): 80-83. doi:10.31891/2307-5732-2019-279-6-80-83.
8. Lutsenko LS, Radziyevska IH, Babenko VI. Investigation of the stability of cosmetic emulsions using a hydrophilic emulsifier. Sci Notes Taurida National V I Vernadsky Univ Ser. doi: 2019:3(2):37-41
9. Peshuk LV, Bavika L, Demidov IM. Technology of perfumery and cosmetic products. Kyiv: Center for Educational Literature; 2022.
10. Julio LM, Copado CN, Diehl BW, Tomás MC, Ixtaina VY. Development of chia oil-in-water nanoemulsions using different homogenization technologies and the layer-by-layer technique. Explor Foods Foodomics. 2025; 2(2): 107-124. doi:10.37349/eff.2024.00029.
11. Kovalchuk O, Study of the effect of emulsifiers on some characteristics of a cosmetic product based on the phytosubstance kermek Gmelina. [master's thesis]. Ternopil: I.Ya. Horbachevsky; 2022.
12. Solovyov S, Koval A. Features of the Ukr J Mil Med. 2023; 4(3): 111-122. doi:10.46847/ujmm.2023.3(4)-111.
13. Huang K, Liu R, Zhang Y, Guan X. Characteristics of two cedarwood essential oil emulsions and their antioxidant and antibacterial activities. Food Chem. 2021; 346: 128970. doi:10.1016/j.foodchem.2020.128970.
14. State Pharmacopoeia of Ukraine. State enterprise "Ukrainian Scientific Pharmacopoeia Center for the Quality of Medicinal Products". – 2nd edition. – Addendum 1. – Kharkiv: State enterprise "Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for the Quality of Medicines", 2015. – P. 354-377.
15. Polova Z, Nehoda T, Butkevych T. Investigation of Oil in Water Emulsion properties depending on the change of Emulsifiers combinations. Res J Pharm Technol. 2023; 5603-9. doi:10.52711/0974-360x.2023.00906.
16. Blazhko IV, Chubka MB, Pavliuk BV, Hroshovyi TA. Modern requirements of leading pharmacopoeias for the characterization, classification and quality control of soft dosage forms. Pharmaceutical Journal. 2021; 4: 73-81. doi:10.11603/2312-0967.2021.4.12633

Технологічні дослідження при розробці косметичного засобу для корекції вугревої хвороби під час та після лікування ретиноїдами

Аліна Тимочко, Оксана Барна, Юлія Пласконіс, Лілія Грицишин

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського
МОЗ України, Тернопіль, Україна

Corresponding Author:

Oksana Barna

+380677183491

barna@tdmu.edu.ua

Анотація: вугрова хвороба є поширеною дерматологічною проблемою, яка значно впливає на якість життя пацієнтів. Одним із ефективних методів лікування є застосування ретиноїдів, які мають виражену терапевтичну дію. Однак тривале використання ретиноїдів супроводжується численними побічними ефектами, такими як сухість, почервоніння, подразнення, лущення шкіри та підвищена чутливість до зовнішніх факторів. Для мінімізації цих негативних проявів широко використовуються косметичні засоби з різною дією, проте вони лише частково компенсують побічні ефекти терапії. Тому актуальним є розроблення косметичного засобу, який би комплексно усував негативні реакції шкіри під час та після лікування ретиноїдами. Нашою метою було дослідження впливу фармацевтичних факторів на деякі показники якості та ефективності косметичного засобу у вигляді емульгелю для домашнього догляду при корекції вугревої хвороби під час та після лікування ретиноїдами. З

цією метою було обрано оптимальний склад косметичного засобу, зокрема форми, яка являє собою емульгелт, який поєднує властивості емульсій та гелів, що забезпечує ефективне зволоження, живлення, та захист бар'єру шкіри. Одержано 9 серій досліджуваного емульгелю до складу якого входить обрані допоміжні та активні інгредієнти, а саме рослинні олії, гідрофільні зволожуючі речовини, антиоксиданти, вітаміни та протизапальні компоненти, які сприятимуть регенерації шкіри та зменшенню її подразнення. Для отриманих зразків проводили дослідження органолептичних характеристик, рН, термостабільності та колоїдної стабільності, однорідності та дисперсності складу за допомогою мікроскопії. Також були проведенні дослідження для визначення типу емульсії методом фарбування на намащуваності. При дослідженні зразків косметичних засобів встановлено, що всі зразки мають задовільні органолептичні властивості, рН 6,73 - 7,11. Згідно дослідження однорідності і дисперсності встановлено, що найменш стабільними та неоднорідними є серії 5 та 9, які мають розріджену структуру, значні проміжки між частками та ознаки можливого розширення. Досліджуючи колоїдну стабільність встановлено, що всі досліджувані зразки були стабільними. При дослідженні термостабільності відбулося розширення 5 і 6 серії досліджуваних кремів. Найкращі результати при досліджуваності намащуваності були отриманні при застосуванні серій 2, 4 та 8, при дослідженні які показали гарну розподільну здатність та ефективність нанесення. В ході проведених досліджень обрано 3 серії косметичного засобу, які володіють задовільними фармако-технологічними властивостями. Це були зразки емульгелю до складу яких входили; 2 серія із 0,5 % розчином гуарової камеді, 4 серія із 1% розчин альгінат натрію, 8 серія із 0,5 % розчину гіалуронату натрію високомолекулярного. . В подальшому плануються дослідження споживчих характеристик обраних досліджуваних зразків косметичного крему, з метою вибору оптимального складу емульгелю для застосування в домашньому догляді на фоні лікування ретеноїдами.

Ключові слова: вугрова хвороба, косметичний засіб, крем, емульгель, ретиноїди, технологічні дослідження, фармацевтичні фактори.



Copyright: © 2025 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: 616-002.17-003.4-008.842/.848-022.7-097:579.61:579.84

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.2\(154\).2025.234-248](https://doi.org/10.32345/USMYJ.2(154).2025.234-248)

Received: February 14, 2025

Accepted: June 03, 2025

Комплекс *Burkholderia cepacia* (BCC) як мікробна детермінанта ускладненого перебігу муковісцидозу: патогенетичні ланки та клінічні аспекти (систематичний огляд літературних джерел)

Максим Марцев¹, Юлія Пашкова²

¹ Студент Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, Вінниця, Україна

² Кандидат медичних наук, доцент кафедри внутрішньої медицини медичного факультету №2 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, Вінниця, Україна.

Corresponding Authors:

Martsev Maksym

+390980171365

martsev2708@gmail.com

Pashkova Iuliia

+380677330108

pashkovai354@gmail.com

Анотація: муковісцидоз – аутосомне-рецесивне захворювання, яке порушує екзокринну секрецію організму людини. Причиною його виникнення є мутація гену CFTR. Незважаючи на те, що за останні 40 років спостерігається невпинний прогрес розвитку ефективного лікування хвороби, здебільшого смертність від цього захворювання зумовлюється хронічною колонізацією організму хворих на муковісцидоз такими видами бактерій: *Pseudomonas aeruginosa*, метицилін-резистентний *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Haemophilus influenzae*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans* і види комплексу *Burkholderia cepacia* (BCC – *Burkholderia cepacia* complex). Під *Burkholderia* залишається досі не вивченим до кінця, адже лише минулого року було відкрито 130 видів β -протеобактерій. Понад 22 види здатні провокувати виникнення ускладнень муковісцидозу, а також зумовлювати “синдром *B. cepacia*” навіть у пацієнтів, що не хворіють на муковісцидоз, проте мають імунodefіцитні стани. Було опрацьовано понад 40 джерел, які було взято із таких наукових баз: PubMed, MEDLINE, Embase, Google Scholar, Scopus, American Society for Microbiology. Проаналізовано та встановлено, що комплекс *Burkholderia cepacia* відіграє значну роль в ускладненні муковісцидозу як самостійного генетично обумовленого захворювання. Про це свідчить зниження однорічної виживаності більш ніж на 10% у пацієнтів після трансплантації легенів, а також те, що контамінація організму хворих на муковісцидоз *Burkholderia cepaciacomplex* є протипоказом до трансплантації легенів. Встановлено, що ризик контамінації цією групою бактерій є дуже високим, адже описані мікроорганізми мають надзвичайно широкий ареал. Контамінованими залишаються навіть певне медичне приладдя та лікувальні засоби. Висока вірулентність та антибіотикорезистентність цієї родини бактерій є соціально небезпечним фактором.

Отримані дані слугують чудовим підґрунтям для розвитку різних методів терапії, а саме: антибіотикотерапії новітніми препаратами, ефективної комбінації антибактеріальних препаратів, використання бактеріофагів та створення вакцин проти ВСС. Перспективою подальших досліджень залишається питання лікування ускладнень, зумовлених ВСС. Висока соціальна небезпека, яка обумовлена циркулюванням комплексу *Burkholderia cepacia* серед населення викликає необхідність дослідити механізми взаємодії ВСС з організмом людини та розглянути особливості перебігу муковісцидозу, ускладненого цією групою бактерій для попередження колонізації організму ВСС хворих на муковісцидоз та розробки ефективних методів профілактики та лікування цієї інфекції.

Ключові слова: муковісцидоз, *Burkholderia cepacia*, комплекс *Burkholderia cepacia*, синдром, антибіотикорезистентність.

Вступ

Рід *Burkholderia* був відкритий у 1949 році Вільямом Буркхолдером – американським бактеріологом під час мікроскопії шкірки гнилої цибулі. Рід залишається не до кінця вивченим, адже вчені з усього світу надалі продовжують відкривати нові види. Лише у вересні 2023 року було відкрито понад 130 видів β -протеобактерій роду *Burkholderia*. Рід поділяється на дві підгрупи: комплекс *Burkholderia pseudomallei* (BPC) та *Burkholderia cepacia* (BCC) [1].

Комплекс *Burkholderia cepacia* (BCC) включає понад 22 види внутрішньоклітинних неферментуючих грамнегативних бактерій, які можуть населяти дихальні шляхи хворих на муковісцидоз: *B. cepacia*, *B. multivorans*, *B. cenocepacia*, *B. stabilis*, *B. vietnamiensis*, *B. dolosa*, *B. ambifaria*, *B. anthina*, *B. pyrrocinia*, *B. ubonensis*, *B. latens*, *B. diffusa*, *B. arboris*, *B. seminalis*, *B. metallica*, *B. contaminans*, *B. lata*, *B. mallei* та *B. pseudomallei* (рис. 1) [2, 3]. Найбільш важливу роль в контексті ускладненого перебігу муковісцидозу відіграють *B. cepacia*, *B. multivorans* та *B. cenocepacia* [4, 5].

Мета

Метою цього огляду є детальне вивчення механізмів патогенності комплексу *Burkholderia cepacia* та його ролі в ускладненні перебігу муковісцидозу. В огляді буде наведено молекулярні механізми вірулентності ВСС, клінічні прояви інфекцій, викликаних цими бактеріями, а також сучасні підходи до лікування та профілактики ускладнень, зумовлених контамінацією ВСС. Глибоке розу-



Рисунок 1. Електронна мікрофотографія *B. cepacia* [3]

міння патогенезу ВСС є необхідною умовою для розробки новітніх методів лікування.

Матеріали та методи

Було опрацьовано 40 наукових джерел, які включали в себе експериментальні, оглядові статті та підручники. Серед джерел були використані рандомізовані контрольовані випробовування та систематичні огляди. Всі використані публікації були опубліковані впродовж останніх 5 років, та лише 2 джерела було опубліковано в більш ранній період. Мова джерел – англійська. Переважна більша кількість джерел мали повний текст публікації. Джерела взято із таких наукових баз: PubMed, MEDLINE, Embase, Google Scholar, Scopus, American Society for Microbiology (рис. 2).

Результати

1) Поширення. ВСС зустрічається у воді, ґрунті, описані випадки колонізації організму пацієнтів, що вживали нестерильні лікарські розчини чи мали контакт із забрудненими поверхнями лікувальних установ [6, 7, 8]. Розслідування в Туреччині довело, що джерелом спалаху *B. cepacia* була партія закритого 2%

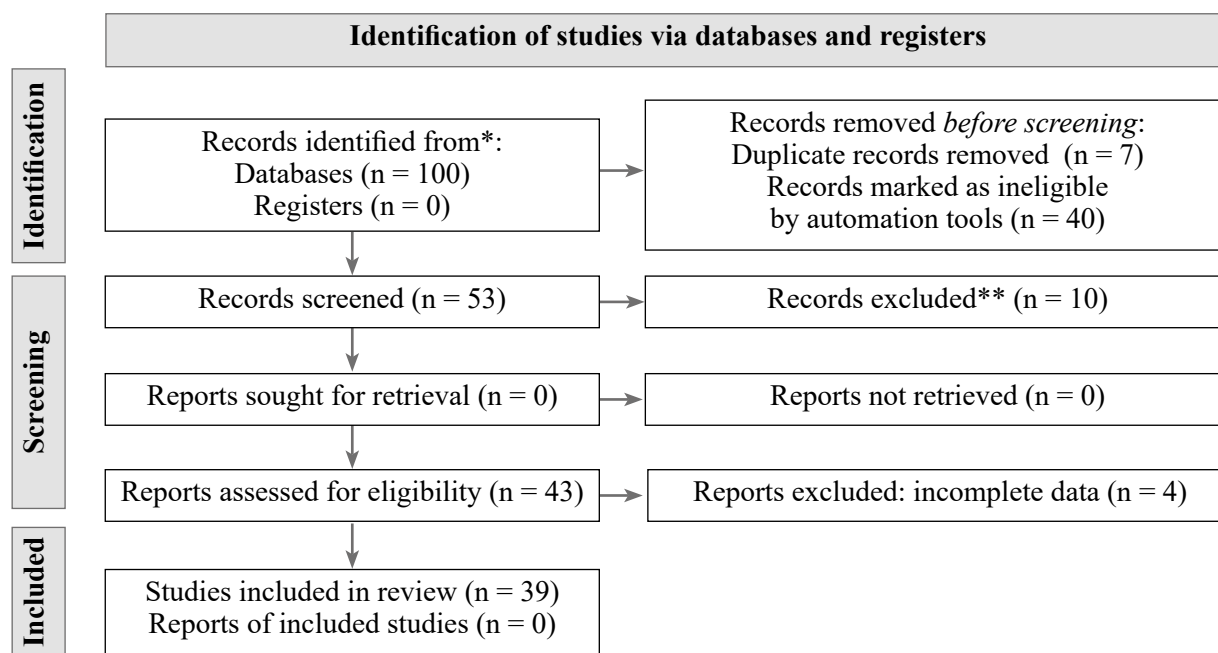


Рисунок 2. Схема відбору джерел відповідно до діаграми PRISMA

розчину хлоргексидину [9]. Протягом 2016-2019 року в Китаї зареєстровано інвазивну інфекцію *BCC* у 13 чоловіків, що вживали героїн ін'єкційним шляхом [8]. Серед нещодавно зареєстрованих спалахів можна відзначити те, що відбулося в лютому 2018 року в США: 60 пацієнтів, які проходили лікування в різних лікарнях Каліфорнії, Нью-Джерсі, Пенсільванії, Мен, Невади та Огайо, були інфіковані *BCC* внаслідок використання очищувальної піни [1, 10]. У 2021 році у Вірджинії було зафіксовано внутрішньолікарняний спалах *BCC* у пацієнтів, які проходили УЗД з використанням контамінованого гелю [11]. Значне поширення *Burkholderia contaminans* як виду *BCC* знайдено у фармацевтичних продуктах, таких як назальні спреї, дитячі серветки, дезінфікуючі засоби для рук та операційного поля, контамінованими були навіть небулайзери та інша медична техніка [12]. Деякі джерела зазначають, що резервуаром *BCC* є хворі на муковісцидоз, зокрема, в клініках Ганноверської медичної школи існують записи про те, що у період 1992-1993 років із 20 обстежених пацієнтів, що хворіють на муковісцидоз, перші 12 були *BCC*-позитивними, мали термінальну стадію захворювання [13], проте у більшості випадків після трансплантації легенів носійство комплексу

Burkholderia cepacia припиняється з різним інтервалом: від декількох місяців до 2 років, але описані випадки, коли збудник зберігався в організмі людини ще понад 20 років з моменту трансплантації.

2) Культуральні властивості. Аналіз мокротиння хворих на муковісцидоз продемонстрував, що рН мокроти може досягати значень 2.9, що значно нижче за показники рН у здорових людей. Патофізіологія пояснює це явище як варіант норми при запаленні, а інфекція, яка нерідко присутня в запальному осередку може сприяти закисленню середовища ще більше. Цікавим є те, що в хворих на муковісцидоз у мокроті відзначається підвищений вміст йонів заліза та цинку [14], що може нашкодити на думку про те, що такі зміни сприяють культивуванню бактерій комплексу *Burkholderia cepacia*.

Палмер з колегами розробили синтетичне середовище SCFM для культивування комплексу *Burkholderia cepacia*, яке моделює хімічний склад мокротиння пацієнтів із муковісцидозом.

Згодом L. Daniela Morales та інші модифікували середовище SCFM шляхом додавання до нього йонів цинку та заліза (SCFM-FeZn) для оцінки впливу рН середовища на культуральні властивості *B. cepacia* (рис. 3)

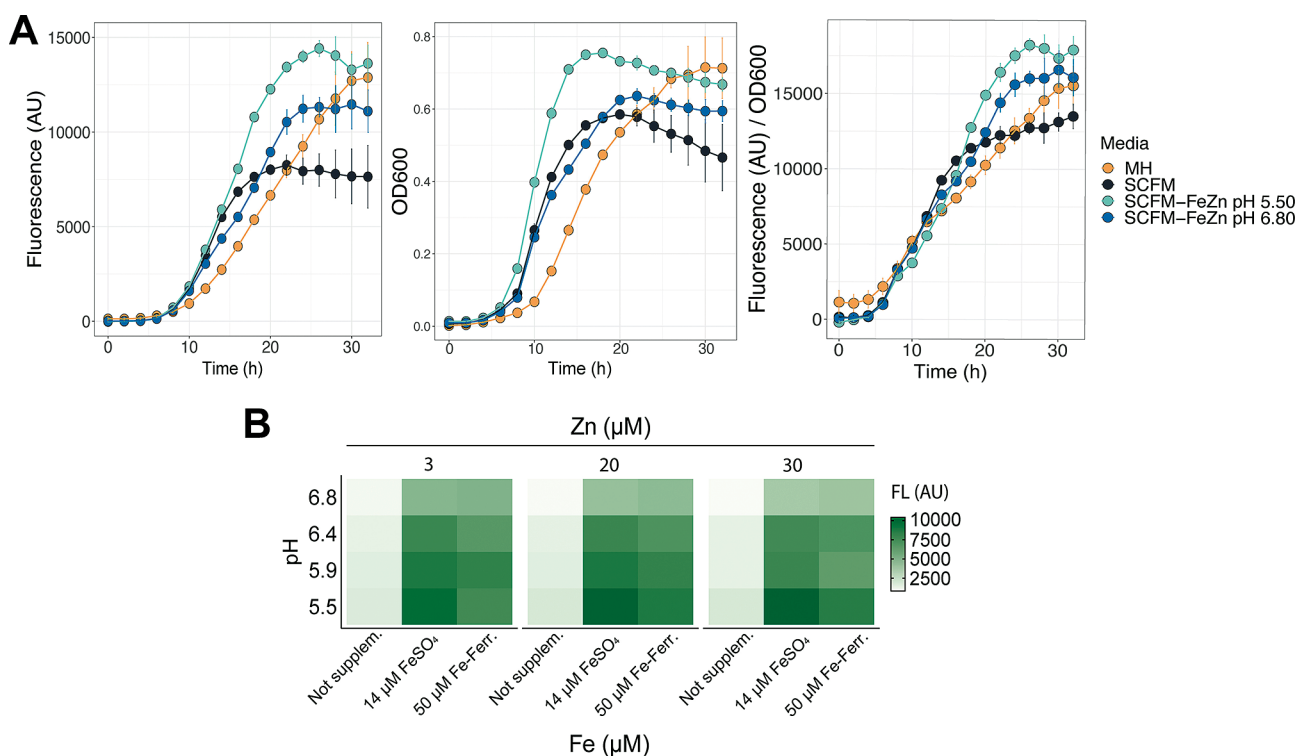


Рисунок 3. Низький pH і добавки заліза посилюють ріст *B. cepacia* K56-2 у живильному середовищі CF. *B. cepacia* вирощували в MH, SCFM і SCFM-FeZn при pH 5,50 і SCFM-FeZn при pH 6,80 (початкова OD 600 = 0,02). (A) Флуоресценцію та OD 600 вимірювали кожні 2 години протягом 32 годин під час інкубації при 37°C. (B) Середня флуоресценція репортерного штаму після 24 годин інкубації в SCFM при pH 5,5, 5,9, 6,4 і 6,8, доповнених різними концентраціями заліза (без добавок, 14 і 50 мкмоль) і цинку (3, 20 і 30 мкмоль). Цинк був доповнений ацетатом цинку. Залізо доповнювали сульфатом заліза (FeSO₄) для 14 мкмоль і залізом, пов'язаним з феритином (Fe-Ferr.) для 50 мкмоль. Вимірювання проводили в трьох повторях двох незалежних експериментів (n = 6) [14].

[14]. Вчені зазначили, що на основі флуоресцентних вимірювань щільність клітин зросла на ~20% і 50% у SCFM-FeZn при кислому pH порівняно з SCFM-FeZn при нейтральному pH і SCFM. Відповідно. Надалі було об'єднано максимальні темпи зростання для кожного стану середовища під час експоненціального зростання та виявлено значні відмінності між усіма умовами. Найвища швидкість росту спостерігалася в SCFM-FeZn при кислому pH і найменша в MH. У SCFM-FeZn при кислому pH клітини росли на ~40% швидше, ніж у MH, і на ~30% швидше, ніж у SCFM-FeZn при нейтральному pH і SCFM. Це свідчить про те, що кислий pH у поєднанні з добавками заліза та цинку збільшив швидкість росту та щільність клітин порівняно з MH та SCFM [14, 15]. Також для оцінки культуральних властивостей *B. cepacia* було використано агар CHROMagar™. Для цього

було досліджено 11 ізолятів з комплексу BCC. Чутливість вказаного агару перевірялась з уже раніше використовуваним агаром BCA (Oxoid, Великобританія) як золотим стандартом культивування цієї групи бактерій. З 180 клінічних зразків мокротиння виросло 11 ізолятів BCC на CHROMagar™ при 37°C через 48 годин. Позитивно (PPV) та негативно прогнозовані значення (NPV) склали 87,5% та 100% відповідно, що свідчить про високу чутливість та специфічність CHROMagar™ до BCC [4].

3) Механізми патогенності BCC. Одним із найбільш патогенних видів, які відіграють вагомий роль у перебігу ускладненого муковісцидозу є *Burkholderia cepacia* (*B. cepacia*). *B. cepacia* володіє здатністю до кворум-сенсингу (QS – quorum sensing) – міжбактеріального “спілкування” за допомогою сигнальних молекул. Ця систе-

ма регулює гени вірулентності та може сприяти розвитку антибіотикорезистентності [16, 17, 18]. Цілоком ймовірно, що така система міжбактеріальної комунікації може бути причиною розвитку антибіотикорезистентності в даного виду *BCC*, що може бути черговою темою для досліджень.

B. cepnoseracia складає понад 40% ізолятів, що були отримані від хворих на муковісцидоз і найчастіше асоціюється з важким перебігом захворюванням і “синдромом *B. cepnoseracia*”. Дослідження легеневої тканини показало, що *B. cepnoseracia* локалізується переважно в макрофагах, що обумовлено наявністю в її арсеналі вірулентності системи секреції типу VI (T6SS). Механізм цієї системи полягає в інактивації енергетичних систем макрофагів (ГТФаз), що порушує енергетичну забезпеченість фагоцитозу як виду активного транспорту. Запальний ланцюг медіаторів, які попередньо активуються каспазами *B. cepnoseracia* зумовлює загибель інфікованої клітини шляхом піроптозу [19, 20, 21].

Оскільки комплекс *Burkholderia cepnoseracia* характеризується великою видовою різноманітністю, цілком логічно, що вірулентність

бактерій цього комплексу не може обумовлюватись лише функціонуванням системи секреції типу VI.

Система секреції типу II (T2SS) обумовлює синтез специфічного білка, який після потрапляння в периплазму зазнає конформаційної модифікації до третинної білкової структури (рис. 4, а). Після цього відбувається доставка білка через зовнішню мембрану білковим комплексом T2SS, який в свою чергу здатен до продукції ліпаз, протеаз та хітиназ, що допомагає бактеріям викликати захворювання в різних макроорганізмів. Наприклад, Уїрліх в одній зі своїх робіт 1975 року зазначає, що полігалактуроназа (PGase) виробляється під час інфікування цибулі *B. cepnoseracia* [22].

Система секреції типу III (T3SS) сприяє вірулентності багатьох рослинних патогенів, таких як *Xanthomonas euvesicatoria*, *Ralstonia solanacearum* і *Pseudomonas syringae* (рис. 4, с) [22].

Система секреції типу IV (T4SS) індукує фенотип PTW (PWT – plant tissue water-soaking) як критичний фактор вірулентності *B. cepnoseracia* під час інфікування цибулі (рис. 4, b) [22].

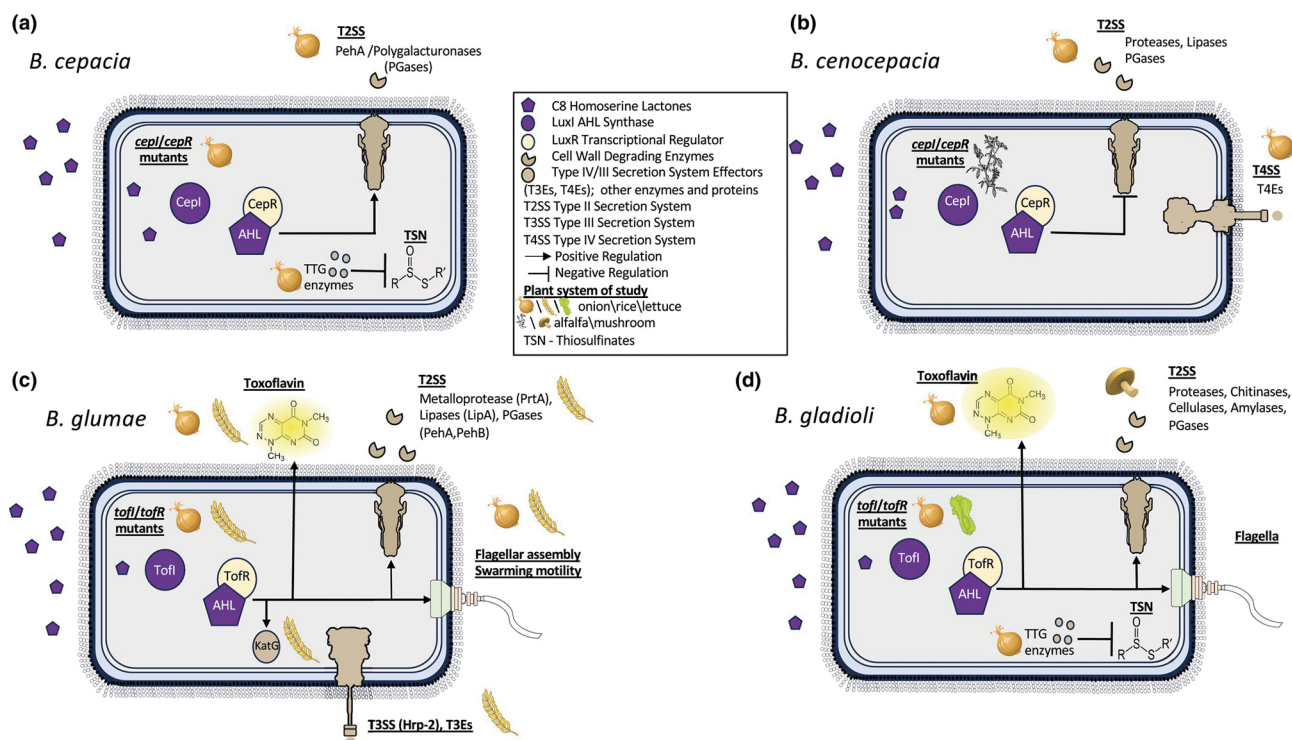


Рисунок 4. Система секреції білка та інші регульовані кворум-сенсором ознаки вірулентності патогенних для цибулі видів *Burkholderia* [22].

Оскільки *BCC* являє собою велику когорту видів бактерій, цілком логічно, що клітинами-мішенями для цих мікроорганізмів є не лише клітини організму людини.

Ліпополісахариди є основним фактором вірулентності *BCC*. Варто зазначити, О-антигенний полісахарид *BCC* відрізняється структурою від О-антигенного полісахариду *BPC* (*BPC* – *Burkholderia pseudomallei* complex) через інакші умови селективного тиску навколишнього середовища на групу генів, які обумовлюють синтез соматичного полісахариду. Це можна пояснити тим фактом, що представники *BCC* загалом інфікують популяції з ослабленим імунітетом [23, 24]. Окрім ліпополісахаридних компонентів, для бактерій *BCC* характерна наявність сидерофорів – систем поглинання заліза, які дозволяють бактеріям цього комплексу виживати в умовах низької концентрації йонів феруму. До того ж, раніше було зазначено, що висока концентрація йонів заліза в мокротинні сприяє його контамінації бактеріями *BCC*. Досліджено чотири типи сидерофорів: орнібактин, піохелін, саліцилова кислота й цепабактин. Наприклад, орнібактин сприяє розвитку вірулентності *B. cenocepacia* до гризунів [22].

Властивість продукувати екзополісахариди дає можливість бактеріям *BCC* формувати біоплівку, адгезуватись до поверхні клітин-мішеней та впливати на активність імункомпетентних клітин макроорганізму [22].

Комплекс *B. cenocepacia* виробляє дві позаклітинні протеази – ZmpA і ZmpB. Вони руйнують желатин і колаген (типи I, IV і V), а також нейтралізують інгібітори протеаз ссавців. Здатність продукувати ліпази, що обумовлено системою секреції типу II (*T2SS*), наявність сидерофорів, екзополісахаридів (капсульного та О-антигенного полісахариду), кворум-сенсингу надають бактеріям цього комплексу надзвичайних вірулентних властивостей [16].

Однак не менш важливим є здатність *BCC* утворювати біоплівку як на абіотичних (скло, пластик), так і на біотичних структурах. Виробництво біоплівки контролюється AHL-опосередкованою системою кворум-сенсингу лише у деяких представників *BCC*. Формування біоплівки відбувається

шляхом адгезії бактерій до поверхні клітин-мішеней за допомогою пілі чи джгутиків, а також екзополісахаридними антигенними компонентами [16, 25]. Значення біоплівки полягає в маскуванні бактерії від імункомпетентних клітин, в створенні своєрідного бар'єру для антибіотиків та в захисті бактерій від висихання та впливу інших несприятливих факторів зовнішнього середовища.

Бактерії комплексу *Burkholderia cenocepacia* здатні уникати імунної відповіді макроорганізму за участі системи комплементу. Існує думка, що це пов'язано із наявністю капсули, адже дослідження на *BPC* довело, що якщо вид є інкапсульованим (інкапсульований *B. pseudomallei* утримує значно менше опсоніну C3 на своїй поверхні порівняно з мутантними штамами *B. pseudomallei* з дефіцитом капсули, а також природним неінкапсульованим *B. thailandensis*), то система комплементу втрачає можливість провзаємодіяти з цієї бактерією через відсутність відповідних опсонінів на поверхні її клітинної стінки [24]. Вивчення властивості *BCC* протидіяти активності системи комплементу детально не досліджувалось, проте існують дані про термолабільність бактерицидної активності: вчені виявили, що здатність сироватки до антибактеріальної активності знижується при нагріванні останньої, що може вказувати на деструктивний процес білкових компонентів.

Антибіотикорезистентність комплексу *Burkholderia cenocepacia* ґрунтується на спеціалізованому захисному клітинному механізмі – ефлюксних помпах. Їхня особливість полягає в здатності виводити антибіотики з бактеріальної клітини, що призводить до зниження внутрішньоклітинної концентрації цих препаратів. Внаслідок цього ефективність антибіотикотерапії різко знижується, а от антибіотикорезистентність залишається на високому рівні. *B. cenocepacia* особливо відома тим, що має потужні ефлюксні помпи роду Resistance-Nodulation-Division (RND). RND-помпи здатні розпізнавати та виводити з клітини велику кількість різних класів антибіотиків, тому *BCC* є особливо небезпечною групою бактерій, адже здатні викликати надважкі ускладнення з мінімальною схильністю до виліковування [3].

4) Муковісцидоз та ВСС. Муковісцидоз (кістозний фіброз) – аутосомно-рецесивне, генетично обумовлене захворювання, яке характеризується порушенням екзокринної регуляції організму людини в межах дихальної, травної системи та системи потових залоз. Захворювання виникає внаслідок мутації гену CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator), що призводить до продукції якісно зміненого білка ABCC7 [26, 27].

Як наслідок, в межах дихальної системи виникає аномальний транспорт хлориду натрію та води, що призводить до загущення секрету екзокринних залоз та порушення кліренсу війок, внаслідок чого слиз, що продукується келихоподібними клітинами дихальної системи, набуває в'язкої консистенції, що значно утруднює процес відходження мокроти та створює сприятливі умови для розмноження бактерій.

Цей стан сприяє колонізації організму хворих на муковісцидоз опортуністичними бактеріями, серед яких описано ВСС. І, не зважаючи на те, що в лікувальну практику було впроваджено досить ефективні сполуки-модулятори, які впливають на активність гена CFTR, поява мультирезистентних бактерій ускладнює лікування та призводить до загострень, що в свою чергу сприяє прогресуванню дихальної недостатності [28].

Контамінація ВСС є особливо проблематичним аспектом перебігу муковісцидозу, оскільки, як зазначалось раніше, ця група бактерій володіє величезною кількістю факторів вірулентності. Здатність проникати в макрофаги, утворювати біоплівки, продукувати ліпополісахариди та виводити антибіотики з власних клітин за допомогою ефлюкських помп дає можливість цій групі бактерій уникати механізмів імунного захисту та залишатись стійкими до великої групи антибіотиків та дезінфікуючих засобів.

Згідно даних за 2009 рік в США та Великобританії серед усіх хворих на муковісцидоз контамінованими ВСС було лише 3%. Важливо відмітити, що поширеність цієї групи бактерій у хворих на муковісцидоз зростає з віком [29]. Клінічні аспекти варіюють від безсимптомного носійства комплексу

Burkholderia cepacia, до розвитку некротичної пневмонії (“синдром *B. cepacia*”), що призводить до ранньої смерті [30].

Окрім зазначеного, дослідження Андреа Говро довело, що контамінація ВСС є фактором зниження однорічної виживаності більш ніж на 10% у пацієнтів після трансплантації легенів. У дослідження було залучено 205 пацієнтів із середнім віком 30.5 років. Сімнадцять пацієнтів (8%) були інфіковані ВСС ще до трансплантації легенів. Пацієнти були інфіковані наступними видами: *B. multivorans*, *B. vietnamiensis*, комбіновані *B. multivorans* і *B. vietnamiensis* та інші. Проте жоден із пацієнтів не був інфікованим *B. cenocepacia*. Однорічна виживаність для пацієнтів, що хворіють на муковісцидоз та були контаміновані ВСС (ВСС-позитивні) після трансплантації легенів складала 82,4% та 92,5% для ВСС-негативних хворих на муковісцидоз [31]. На основі висвітлених даних можна зробити висновок, що контамінація ВСС має вагомий вплив на перебіг захворювання навіть після трансплантації легенів.

У цьому ж дослідженні було вказано, що жоден з пацієнтів не був контамінований *B. cenocepacia*. Більше того, контамінація цією бактерією із комплексу *Burkholderia cepacia* є протипоказом до трансплантації легенів як одного з ключових методів лікування муковісцидозу. Варто зазначити, що рівень смертності від *B. cenocepacia* у 5 разів перевищує рівень смертності інших видів ВСС і є критерієм виключення для трансплантації легенів через високий ризик смерті пацієнтів після цього хірургічного втручання [1].

B. cenocepacia має вищу захворюваність і смертність у пацієнтів з муковісцидозом і демонструє генетичне різноманіття з появою епідемічних штамів.

У Швейцарії в 2024 році було опубліковано наукову статтю про те, що в ретроспективному аналізі клінічних досліджень ВСС виявили 18 ізолятів *B. cenocepacia* типу послідовності ST-250 за допомогою аналізу повного генома у восьми пацієнтів з муковісцидозом. Це насторожило на думку, що цей вид міг поширюватись від пацієнта до пацієнта. Оскільки вибірка пацієнтів різнилась

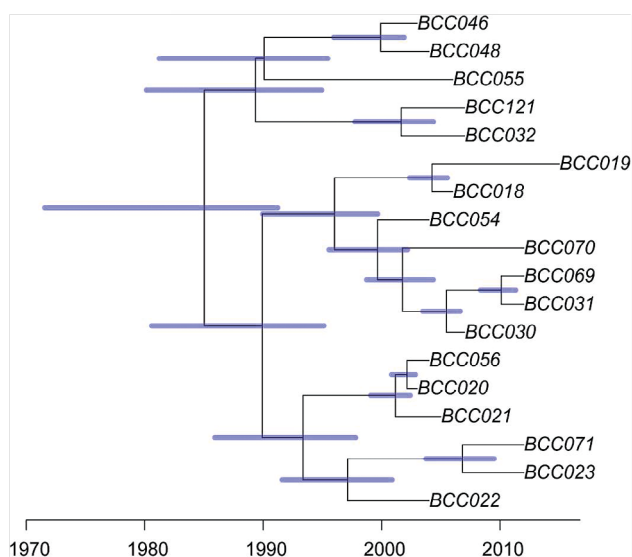


Рисунок 5. Датована філогенія спалаху.

Сині смужки показують 95% довірчого інтервалу кожного вузла порівняно зі шкалою часу [32].

за віковими даними, стає зрозуміло, що контамінація обстежуваних пацієнтів відбулась з різним часовим інтервалом. Було виявлено, що всі ізоляти належать до *B. cepacia* ST-250. Філогенетичний аналіз показав помірну різноманітність SNP (Single Nucleotide Polymorphism – одноклітинний поліморфізм) протягом певного періоду часу, що свідчить про наявність спільного предка. Геномний аналіз підтвердив як потенційне загальне джерело, так і передачу від пацієнта до пацієнта, що спричинило поширення ST-250 серед когорти хворих на муковісцидоз (рис. 5) [32]. Тому перебіг муковісцидозу значною мірою залежить від того, чи контамінований хворий BCC.

Ян Ткадлец та інші автори в 2023 році намагались зробити схоже дослідження для типування епідемічного клону ET12 *Burkholderia cepacia*, адже в минулому центр, де працюють зазначені автори теж зіштовхнувся зі спалахом інфекції BCC. Щоправда, метод базувався на інфрачервоній спектроскопії з перетворенням Фур'є (FT-IR). За підсумками вказаного дослідження було визначено високу варіабельність спектрів ізолятів, що не дозволяло віднести їх до відомого ST. Крім того, FT-IR не зміг надійно визначити, чи був у хронічного пацієнта той самий штам *Burkholderia* під час інфекції. Таким чином, вчені дійшли

висновку, що метод не підходить для типування штаму *Burkholderia* [33].

5) Синдром *B. cepacia*. “Синдром *B. cepacia*” – рідкісне ускладнення, зумовлене BCC, яке характеризується розвитком гострого респіраторного дистрес-синдрому, некротичної пневмонії та бактеріємії [34]. У 75% випадків даний синдром призводить до смерті [29]. Здебільшого, він виникає у хворих на муковісцидоз, організм яких був попередньо контамінований комплексом *Burkholderia cepacia*, проте в літературі описані випадки розвитку некротичної пневмонії під впливом BCC у пацієнтів з імунодефіцитними станами, що не хворіли на муковісцидоз [35]. 2024 року Хедарі А.С. з рештою авторів описали клінічний випадок некротичної пневмонії в 30-річного пацієнта, який звернувся до відділення невідкладної допомоги зі скаргами на нудоту, задишку та нездужання протягом останніх семи днів. Рентгенографія грудної клітки в той час показала значне ураження нижньої частки правої легені (рис. 6). Впродовж 7 днів пацієнт отримував комплексну антибіотикотерапію шляхом внутрішньовенного введення цефтриаксону, азитроміцину та меропенему. На сьомий день стан пацієнта покращився, після чого він був виписаний. Через 7 тижнів пацієнт повернувся до відділення невідклад-

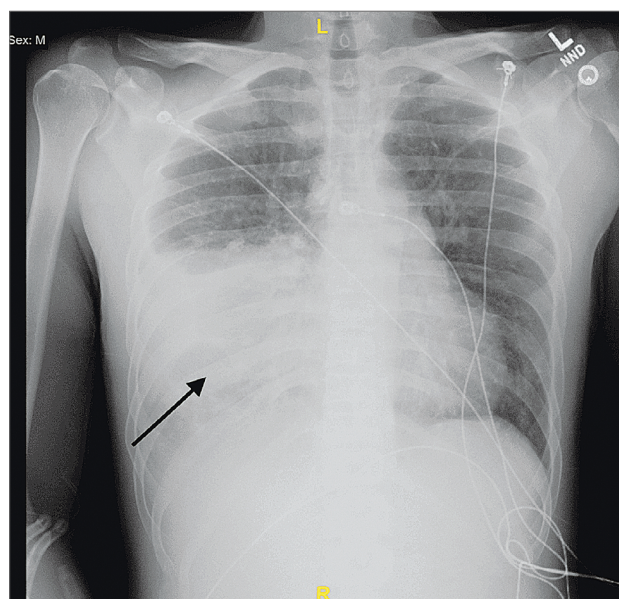


Рисунок 6. Рентгенографія грудної клітки з інфільтратами правої нижньої частки [36]

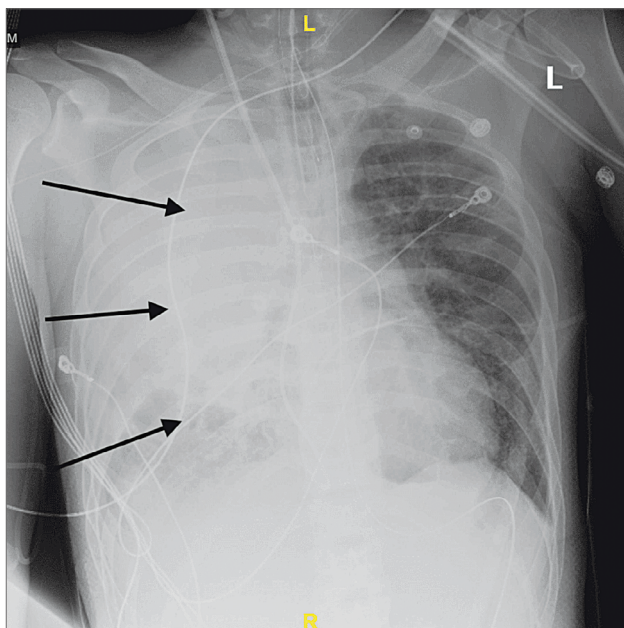


Рисунок 7. Рентгенографія грудної клітки з поширенням інфільтрату правої легені [36]

ної допомоги з аналогічними скаргами на задишку, нездужання та лихоманку протягом останніх п'яти днів. Рентгенографія грудної клітки показала погіршення консолідації правої легені порівняно з попередньою (рис. 7). Пацієнт був госпіталізований з важким сепсисом, вторинною пневмонією з поліорганною недостатністю, включаючи дихальну, ниркову та печінкову системи. Його стан прогресував до шоку та гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС), що вимагало застосування вазопресорів та ШВЛ. Пацієнт помер після кількох спроб реанімації через зупинку серця [36].

Також черговим підтвердженням того, що описаний синдром може розвиватись не лише у хворих на муковісцидоз є клінічний кейс, опублікований Шазією Афрін в 2024 році, в якому описано розвиток респіраторного дистрес-синдрому та сепсису в доношеного новонародженого хлопчика, масою 2000 грамів, котрий народився в 39-річної жінки, що підлягала чіткому антенатальному нагляду та здійснювала за рекомендацією лікарів всі необхідні обстеження. В анамнезі в матері була артеріальна гіпертензія, викликана вагітністю. Розвинувся тривалий розрив плідного міхура, який тривав більше 24 годин. Вагітність була ускладнена олігогідрамніоном. Немовля

перебувало у відділенні неонатального нагляду, де отримувало респіраторну підтримку та комплексну антибіотикотерапію. Діагноз *Burkholderia cepacia* був поставлений на основі посіву крові [37].

“Синдром *B. cepacia*” є рідкісним та надзвичайно небезпечним ускладненням муковісцидозу, що виникає внаслідок контамінації організму хворих бактеріями *BCC*, проте може розвиватись у пацієнтів, що не хворіють на муковісцидоз. Як продемонстрував вище описаний клінічний випадок, даний синдром є серйозним випробовуванням для сучасної медицини, проте не варто забувати, що його детермінантою є бактерії комплексу *Burkholderia cepacia*.

6) Антибіотикотерапія комплексу *Burkholderia Cepacia* (*BCC*). Наявність численних факторів вірулентності, а саме ефлюксних помп та екзополісахаридів, здатність до кворум-сенсингу та утворення біоплівки найбільшою мірою обумовлює високий потенціал *BCC* до розвитку антибіотикорезистентності.

Досліджувана група бактерій відома резистентність до поліміксину, аміноглікозидів та бета-лактамних антибіотиків. Більше того, згідно з останніми рекомендаціями Інституту клінічних лабораторних стандартів (CLSI), *BCC* має природну стійкість до ряду антибіотиків, включаючи фосфоміцин, амоксицилін, сульбактам, тикарцилін, ампіцилін, ертапенем, піперацилін, колістин, ампіцилін та амоксицилін-клавуланову кислоту [38].

На жаль, в світі не існує єдиного протоколу, який би міг гарантувати високу доказовість ерадикації *BCC*. Дефіцит клінічних досліджень, незначний досвід лікуючих спеціалістів, нестача фінансування, імунологічні передумови організму хворих, наявність супутніх захворювань, обтяжена спадковість є головними причинами відсутності ефективного лікування.

Існують дані, що хімічні аналоги ауранофіну (MS-40 і MS-40S), але не ауранофін, чинять бактерицидний ефекти щодо *BCC* [39].

Тиразин, як інгібітор кворум-сенсингу здатен знижувати патогенність та відновлювати чутливість *Burkholderia cepacia* до тетрацикліну [18].

На сам кінець, варто зазначити, що складно остаточно підтвердити антибіотикорезистентність цього організму до деяких антимікробних препаратів, таких як піперацилін-тазобактам, цефотаксим, цефтриаксон, цефепім, азтреонам, імipенем, аміноглікозиди та триметоприм, через розбіжності в результатах досліджень *in vitro* та клінічних результатів (*in vivo*), а також через відмінності в мінімальній інгібуючій концентрації (МІК) між цими препаратами для диких та клінічних штамів [38].

Обговорення

Комплекс *Burkholderia cepacia* (BCC) включає понад 22 види бактерій, зокрема *B. cepacia*, *B. multivorans* та *B. cenocepacia* відіграють значну роль в розвитку ускладнень муковісцидозу. Окрім цього, бактерії цієї групи здатні викликати ускладнення в пацієнтів з імунodefіцитними станами та навіть в немовлят.

BCC значно поширені в навколишньому середовищі, що спричинює раптову колонізацію навколишніх предметів. Ця особливість здатна провокувати спалахи інфекції, як-от в Туреччині, Китаї та США.

Встановлено, що при вирощуванні *B. cenocepacia* в модифікованому середовищі SCFM-FeZn при кислотному рН спостерігалось підвищення щільності клітин на ~20% і 50% у порівнянні з нейтральним рН та стандартним SCFM відповідно. Максимальні темпи зростання бактерій у кислому середовищі перевищували контроль на ~40%. Окрім цього, здатність бактерій знижувати рН середовища та підвищувати в останньому концентрацію йонів заліза та цинку є специфічними видовими ознаками досліджуваних мікроорганізмів.

Щодо властивостей CHROMagar™: з 180 клінічних зразків мокротиння на середовищі CHROMagar™ виросло 11 ізолятів BCC при 37°C протягом 48 годин, з позитивно (PPV) 87,5% та негативно прогнозованими значеннями (NPV) 100%, свідчи про високу чутливість даного середовища. Проте наявність хибно-позитивного результату свідчить про те, що досліджуваний агар має обмежені селективні властивості, адже на ньому змогли культивуватись бактерії інших родин. Незважаючи на

те, що колонії, утворені іншими бактеріями, не мали характерного ареалу та їх можна легко диференціювати, проте в подальшому це може бути причиною отримання хибних даних культивування, які через неправильну інтерпретацію лікарем-лаборантом можуть надати пацієнту хибний BCC-позитивний статус.

У дослідженнях описано роль кворум-сенсингу (QS), однак бракує доказів його участі у формування антибіотикорезистентності. До того ж, детально не досліджено питання ролі системи комплементу в організації механізмів імунного захисту проти BCC.

Дослідження виявили природну резистентність BCC до ряду антибіотиків, включаючи фосфоміцин, ампіцилін та колістин. Проте було проведено лише одне рандомізоване клінічне дослідження, яке оцінювало тривалу антибіотикотерапію в пацієнтів з муковісцидозом [1], тому складно оцінити ефективність тривалої антибіотикотерапії у порівнянні з іншими дослідженнями.

Однорічна виживаність для пацієнтів, що хворіють на муковісцидоз та були контаміновані BCC (BCC-позитивні) після трансплантації легенів складала 82,4% та 92,5% для BCC-негативних хворих на муковісцидоз, що свідчить на користь вірулентності BCC. Проте дані, отримані в цьому дослідженні не включають хворих, що були контаміновані *B. cenocepacia*.

У разі розвитку “синдрому *B. cepacia*” летальність складає 75%. До того ж, цей синдром може розвиватись у людей, що не хворіють на муковісцидоз.

Аналіз різноманітності епідемічних штамів *B. cenocepacia* продемонстрував генетичні зв'язки між ізолятами, що вказує на можливість передачі інфекції між пацієнтами, зокрема, ізолят ST-250. Але дослідження Яна Ткадлеца в 2023 надало інші дані, згідно яких жоден із отриманих ізолятів не належав до відомого штаму ST-250, проте вчені вказали у висновках, що використаний ними метод є неефективним.

Висновки та перспективи подальших досліджень.

1. Проведений аналіз дозволив визначити, що комплекс *Burkholderia cepacia* (BCC)

має вагомий вплив на перебіг муковісцидозу як генетично обумовлене захворювання. Контамінація організму пацієнтів не лише хворих на муковісцидоз, а й осіб з імунodefіцитними станами та навіть немовлят цією групою бактерій є серйозною медико-соціальною проблемою, про що свідчить висока ймовірність розвитку смерті на фоні ускладнень, зумовлених *BCC*, тривалість життя контамінованих пацієнтів після трансплантації легенів та низька ефективність антибіотикотерапії.

2. Дослідження молекулярних механізмів патогенності комплексу *Burkholderia cepacia* (*BCC*) дає можливість чітко зрозуміти особливості вірулентності цього роду бактерій. Отримані дані слугують чудовим підґрунтям для розвитку різних методів терапії, а саме: антибіотикотерапії новітніми препаратами, ефективної комбінації антибактеріальних препаратів, використання бактеріофагів та створення вакцин проти *BCC*.

3. Значну клінічну цінність даний огляд має і для практичної складової медицини. Враховуючи високий ризик ускладнень, зумовлених контамінацією *Burkholderia cepacia*, важливо приділяти особливу увагу не тільки діагностиці та лікуванню *BCC*-асоційованого муковісцидозу, але й профілактиці інфекцій серед осіб з муковісцидозом та імунodefіцитними станами. Клінічний підхід має включати систематичний моніторинг наявності бактерії в дихальних шляхах пацієнтів, а також застосування цільової терапії з урахуванням специфічності *BCC*.

4. Остаточного дослідження залишається питання терапії ускладненого перебігу муковісцидозу комплексом *Burkholderia cepacia* (*BCC*) та самостійних захворювань, які провокуються контамінацією цією групою мікроорганізмів.

Диференційований підхід до лікування хворих дозволить: модифікувати методи терапії, знизити смертність, покращити якість надання медичної допомоги, зменшити кількість ускладнень на всіх етапах лікування. Також це сприятиме зниженню високої соціальної небезпеки комплексу *Burkholderia*

cepacia (*BCC*) як детермінанти ускладненого перебігу муковісцидозу.

Обмеження дослідження

Попри комплексний підхід до аналізу наявних джерел, результати цього огляду слід інтерпретувати з урахуванням певних обмежень. По-перше, вибір літератури здійснювався переважно серед публікацій останнього десятиліття, що могло призвести до пропуску деяких раніше опублікованих, але потенційно значущих робіт. По-друге, через відсутність метааналітичного підходу неможливо було здійснити кількісну оцінку ефектів та статистичну верифікацію узагальнень. Крім того, включені до аналізу дослідження суттєво відрізняються за дизайном, критеріями включення пацієнтів, методами ідентифікації штамів *Burkholderia cepacia* complex, що ускладнює їхню пряму порівняльність. Не можна також виключити вплив публікаційного зсуву, зважаючи на переважну доступність результатів досліджень із позитивними або клінічно значущими висновками. Врахування вищезазначених обмежень є необхідним для коректного розуміння отриманих результатів та планування подальших досліджень у цій галузі.

Фінансування

Фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організації ця стаття не отримала.

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність потенційних та явних конфліктів інтересів, пов'язаних з рукописом.

Згода на публікацію

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

ORCID

та внесок авторів

[0009-0004-0318-8990](https://orcid.org/0009-0004-0318-8990) (A, B, D, E, F)

Maksym Martsev

[0000-0003-4825-9663](https://orcid.org/0000-0003-4825-9663) (A, E, F) Iuliia

Pashkova

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.

ЛІТЕРАТУРА

1. Gutiérrez Santana JC, Coria Jiménez VR. Burkholderia cepacia complex in cystic fibrosis: critical gaps in diagnosis and therapy. Ann Med [Internet]. 2024 Jan 23 [cited 2025 Feb 14];56(1). Available from: <https://doi.org/10.1080/07853890.2024.2307503>
2. Diseases AC. Red Book Atlas of Pediatric Infectious Diseases [Internet]. 2nd ed. Baker CJ, editor. [place unknown]: American Academy of Pediatrics; 2013 [cited 2025 Feb 14]. Available from: <https://doi.org/10.1542/9781581107951>
3. Eissa M. Genus Burkholderia: A Double-Edged Sword with Widespread Implications for Human Health, Agriculture, and the Environment. J Biol Res Rev [Internet]. 2024 [cited 2025 Feb 14];1(2):79. Available from: <https://doi.org/10.5455/jbr.20240516055714>
4. Maruri-Aransolo A, de Dios Caballero J, Michelena M, Medina-Pascual MJ, Carrasco G, Asensio O, Cols M, Cantón R. Evaluation of CHROMagar™ B. cepacia agar for the detection of Burkholderia cepacia complex species from sputum samples of patients with cystic fibrosis. Eur J Clin Microbiol Amp Infect Dis [Internet]. 2024 May 23 [cited 2025 Feb 14]. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10096-024-04845-4>
5. García-Romero I, Valvano MA. Complete Genome Sequence of Burkholderia cenocepacia K56-2, an Opportunistic Pathogen. Microbiol Resour Announc [Internet]. 2020 Oct 22 [cited 2025 Feb 14];9(43). Available from: <https://doi.org/10.1128/mra.01015-20>
6. Blanchard AC, Tang L, Tadros M, Muller M, Spilker T, Waters VJ, LiPuma JJ, Tullis E. Burkholderia cenocepacia ET12 transmission in adults with cystic fibrosis. Thorax [Internet]. 2019 Nov 15 [cited 2025 Feb 14];75(1):88-90. Available from: <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2019-214098>
7. Hrenovic J, Seruga Music M, Drmic M, Pesorda L, Bedenic B. Characterization of Burkholderia cepacia complex from environment influenced by human waste. Int J Environ Health Res [Internet]. 2021 Jun 21 [cited 2025 Feb 14];1-11. Available from: <https://doi.org/10.1080/09603123.2021.1943325>
8. Luk KS, Tsang YM, Ho AY, To WK, Wong BK, Wong MM, Wong YC. Invasive Burkholderia cepacia Complex Infections among Persons Who Inject Drugs, Hong Kong, China, 2016–2019. Emerg Infect Dis [Internet]. 2022 Feb [cited 2025 Feb 14];28(2):323-30. Available from: <https://doi.org/10.3201/eid2802.210945>
9. Bilgin H, Altınkanat Gelmez G, Bayrakdar F, Sayın E, Gül F, Pazar N, Çulha G, Süzük Yıldız S, Cinel I, Korten V. An outbreak investigation of Burkholderia cepacia infections related with contaminated chlorhexidine mouthwash solution in a tertiary care center in Turkey. Antimicrob Resist Amp Infect Control [Internet]. 2021 Oct 10 [cited 2025 Feb 14];10(1). Available from: <https://doi.org/10.1186/s13756-021-01004-8>
10. Sfeir MM. Burkholderia cepacia complex infections: More complex than the bacterium name suggest. J Infect [Internet]. 2018 Sep [cited 2025 Feb 14];77(3):166-70. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2018.07.006>
11. Hudson MJ, Park SC, Mathers A, Parikh H, Glowicz J, Dar D, Nabili M, LiPuma JJ, Bumford A, Pettengill MA, Sterner MR, Paoline J, Tressler S, Peritz T, Gould J, Hutter SR, Moulton-Meissner H, Perkins KM. Outbreak of Burkholderia stabilis Infections Associated with Contaminated Nonsterile, Multiuse Ultrasound Gel — 10 States, May–September 2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep [Internet]. 2022 Dec 2 [cited 2025 Feb 14];71(48):1517-21. Available from: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7148a3>
12. León B, Casco D, Bettiol M, Leguizamón M, D'Alessandro V, Prieto C, Vita C, Figoli CB, Vescina C, Rentería F, Cardona ST, Bosch A. The Burkholderia contaminans prevalent phenotypes as possible markers of poor clinical outcomes in chronic lung infection of children with cystic fibrosis. Pathog Dis [Internet]. 2023 Mar 24 [cited 2025 Feb 14]. Available from: <https://doi.org/10.1093/femspd/ftad003>
13. Tümmler B, Ulrich J, Sedlacek L. 40-year single center experience of Burkholderia cystic fibrosis airway infections. Int J Infect Dis [Internet]. 2024 Sep [cited 2025 Feb 14];107250. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2024.107250>
14. Morales LD, Av-Gay Y, Murphy ME. Acidic pH modulates Burkholderia cenocepacia antimicrobial susceptibility in the cystic fibrosis nutritional environment. Microbiol Spectr [Internet]. 2023 Nov 15 [cited 2025 Feb 14]. Available from: <https://doi.org/10.1128/spectrum.02731-23>
15. Barnett JP. Transcriptional Response of Burkholderia cenocepacia H111 to Severe Zinc Starvation. Br J Biomed Sci [Internet]. 2023 Sep 26 [cited 2025 Feb 14];80. Available from: <https://doi.org/10.3389/bjbs.2023.11597>
16. Ganesh PS, Vishnupriya S, Vadivelu J, Mariappan V, Vellasamy KM, Shankar EM. Intracellular survival and innate immune evasion of Burkholderia cepacia : Improved understanding of quorum sensing-controlled virulence factors, biofilm, and inhibitors. Microbiol Immunol [Internet]. 2020 Jan 10 [cited 2025 Feb 14];64(2):87-98. Available from: <https://doi.org/10.1111/1348-0421.12762>
17. Schaefer MM. Regulation of Virulence by Two-Component Systems in Pathogenic Burkholderia. Infect Immun [Internet]. 2020 Apr 13 [cited 2025 Feb 14];88(7). Available from: <https://doi.org/10.1128/iai.00927-19>

18. Yin L, Wang Y, Xiang S, Xu K, Wang B, Jia AQ. Tyramine, one quorum sensing inhibitor, reduces pathogenicity and restores tetracycline susceptibility in *Burkholderia cenocepacia*. *Biochem Pharmacol* [Internet]. 2023 Nov [cited 2025 Feb 14];115906. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2023.115906>
19. Loeven NA, Dabi C, Pennington JP, Reuven AD, McGee AP, Mwaura BW, Bliska JB. A type VI secretion system in *Burkholderia* species *cenocepacia* and *orbicola* triggers distinct macrophage death pathways independent of the pyrin inflammasome. *Infect Immun* [Internet]. 2024 Oct 31 [cited 2025 Feb 14]. Available from: <https://doi.org/10.1128/iai.00316-24>
20. Spiewak HL, Shastri S, Zhang L, Schwager S, Eberl L, Vergunst AC, Thomas MS. *Burkholderia cenocepacia* utilizes a type VI secretion system for bacterial competition. *MicrobiologyOpen* [Internet]. 2019 Jan 9 [cited 2025 Feb 14];8(7). Available from: <https://doi.org/10.1002/mbo3.774>
21. Loeven NA, Perault AI, Cotter PA, Hodges CA, Schwartzman JD, Hampton TH, Bliska JB. The *Burkholderia cenocepacia* Type VI Secretion System Effector TecA Is a Virulence Factor in Mouse Models of Lung Infection. *mBio* [Internet]. 2021 Oct 26 [cited 2025 Feb 14];12(5). Available from: <https://doi.org/10.1128/mbio.02098-21>
22. Paudel S, Dutta B, Kvitko B. Onion-pathogenic *Burkholderia* species: Role and regulation of characterized virulence determinants. *Plant Pathol* [Internet]. 2024 Jul 15 [cited 2025 Feb 14]. Available from: <https://doi.org/10.1111/ppa.13972>
23. Hassan AA, Maldonado RF, dos Santos SC, Di Lorenzo F, Silipo A, Coutinho CP, Cooper VS, Molinaro A, Valvano MA, Sá-Correia I. Structure of O-Antigen and Hybrid Biosynthetic Locus in *Burkholderia cenocepacia* Clonal Variants Recovered from a Cystic Fibrosis Patient. *Front Microbiol* [Internet]. 2017 Jun 8 [cited 2025 Feb 14];8. Available from: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01027>
24. Syed I, Wooten RM. Interactions Between Pathogenic *Burkholderia* and the Complement System: A Review of Potential Immune Evasion Mechanisms. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 2021 Sep 30 [cited 2025 Feb 14];11. Available from: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.701362>
25. Ferreira AS, Silva IN, Oliveira VH, Becker JD, Givskov M, Ryan RP, Fernandes F, Moreira LM. Comparative Transcriptomic Analysis of the *Burkholderia cepacia* Tyrosine Kinase *bceFM* Mutant Reveals a Role in Tolerance to Stress, Biofilm Formation, and Virulence. *Appl Environ Microbiol* [Internet]. 2013 Feb 22 [cited 2025 Feb 14];79(9):3009-20. Available from: <https://doi.org/10.1128/aem.00222-13>
26. Blanchard AC, Waters VJ. Microbiology of Cystic Fibrosis Airway Disease. *Semin Respir Crit Care Med* [Internet]. 2019 Dec [cited 2025 Feb 14];40(06):727-36. Available from: <https://doi.org/10.1055/s-0039-1698464>
27. Parfitt KM, Green AE, Connor TR, Neill DR, Mahenthiralingam E. Identification of two distinct phylogenomic lineages and model strains for the understudied cystic fibrosis lung pathogen *Burkholderia multivorans*. *Microbiology* [Internet]. 2023 Aug 1 [cited 2025 Feb 14];169(8). Available from: <https://doi.org/10.1099/mic.0.001366>
28. Fainardi V, Neglia C, Muscarà M, Spaggiari C, Tornesello M, Grandinetti R, Argentiero A, Calderaro A, Esposito S, Pisi G. Multidrug-Resistant Bacteria in Children and Adolescents with Cystic Fibrosis. *Children* [Internet]. 2022 Sep 1 [cited 2025 Feb 14];9(9):1330. Available from: <https://doi.org/10.3390/children9091330>
29. Horsley A, Jones AM, Lord R. Antibiotic treatment for *Burkholderia cepacia* complex in people with cystic fibrosis experiencing a pulmonary exacerbation. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2016 Jan 20 [cited 2025 Feb 14]. Available from: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd009529.pub3>
30. Lewis JM, Jebeli L, Coulon PM, Lay CE, Scott NE. Glycoproteomic and proteomic analysis of *Burkholderia cenocepacia* reveals glycosylation events within *FliF* and *MotB* are dispensable for motility. *Microbiol Spectr* [Internet]. 2024 May 6 [cited 2025 Feb 14]. Available from: <https://doi.org/10.1128/spectrum.00346-24>
31. Gauvreau A, Carrier FM, Poirier C, Morisset J, Lands LC, Lavoie A, Nasir B, Ferraro P, Luong ML. Post-transplant outcomes among cystic fibrosis patients undergoing lung transplantation colonized by *Burkholderia*: a single center cohort study. *J Heart Lung Transplant* [Internet]. 2023 Feb [cited 2025 Feb 14]. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.healun.2023.02.001>
32. Zbinden A, Seth-Smith HM, Beltrami V, Mancini S, Droz S, Bürgi U, Melillo D, Schuurmans MM, Schwizer B, Schmid I, Casaulta C, Barben J, Mueller NJ, Imkamp F. *Burkholderia cenocepacia* ST-250 in cystic fibrosis patients in Switzerland: Genomic investigation of transmission routes. *Diagn Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2024 Oct [cited 2025 Feb 14];110(2):116429. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2024.116429>
33. Tkadlec J, Prasilova J, Drevinek P. A failure of Fourier transform infrared spectroscopy to type *Burkholderia* isolates from chronically infected patients with cystic fibrosis. *Microbiol Spectr* [Internet]. 2023 Oct 4 [cited 2025 Feb 14]. Available from: <https://doi.org/10.1128/spectrum.02214-23>
34. Seixas AM, Silva C, Marques JM, Mateus P, Rodríguez-Ortega MJ, Feliciano JR, Leitão JH, Sousa SA. Surface-Exposed Protein Moieties of *Burkholderia cenocepacia* J2315 in Microaerophilic and Aerobic Conditions. *Vaccines* [Internet]. 2024 Apr 9 [cited 2025 Feb 14];12(4):398. Available from: <https://doi.org/10.3390/vaccines12040398>

35. Singhal T, Wani S, Shah S, Thakkar P, Vidisha Daiya, Veeraraghavan B. Burkholderia cepacia complex as a cause of community acquired bacteremia in a young immunocompetent male. Indian J Med Microbiol [Internet]. 2023 Nov [cited 2025 Feb 14];46:100422. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijmmb.2023.100422>
36. Hedary AS, DeBord NL, Marshall D. A Case Report of Necrotizing Pneumonia Due to Burkholderia cepacia Syndrome. Cureus [Internet]. 2024 Jan 25 [cited 2025 Feb 14]. Available from: <https://doi.org/10.7759/cureus.52955>
37. Afreen DS. A Rare Case of Early Onset Neonatal Sepsis by Burkholderia Cepacia In Special Care Newborn Unit of a General Hospital. Corpus J Case Rep (CJCR) [Internet]. 2024 May 22 [cited 2025 Feb 14];5(1):1-2. Available from: <https://doi.org/10.54026/cjcr/1029>
38. Saeed M, Rasheed F, Jamil I, Khurshid M, Rasool MH, Saba N, Ahmad M, Wazeer A, Waheed A. Burkholderia cepacia: Understanding Pathogenicity, Virulence Factors, and Therapeutic Strategies. J Islamabad Med Amp Dent Coll [Internet]. 2024 Apr 8 [cited 2025 Feb 14];13(1). Available from: <https://doi.org/10.35787/jimdc.v13i1.1183>
39. Maydaniuk DT, Martens B, Iqbal S, Hogan AM, Lorente Cobo N, Motnenko A, Truong D, Liyanage SH, Yan M, Prehna G, Cardona ST. The mechanism of action of auranofin analogs in B. cenocepacia revealed by chemogenomic profiling. Microbiol Spectr [Internet]. 2024 Jan 11 [cited 2025 Feb 14]. Available from: <https://doi.org/10.1128/spectrum.03201-23>

The Burkholderia cepacia complex as a microbial determinant of complicated cystic fibrosis: pathogenetic links and clinical aspects (systematic review of the literature)

Maksym Martsev¹, Iuliia Pashkova²

¹ The student of Vinnitsa National Medical University, Vinnitsa, Ukraine

² Vinnitsa National Medical University, Vinnitsa, Ukraine

Corresponding Authors:

Martsev Maksym

+390980171365

martsev2708@gmail.com

Pashkova Iuliia

+380677330108

pashkovai354@gmail.com

Abstract: cystic fibrosis is an autosomal recessive disease that disrupts the exocrine secretion of the human body. Its occurrence is caused by a mutation in the CFTR gene. Despite the relentless progress in the development of effective treatments for the disease over the past 40 years, mortality from cystic fibrosis is largely due to chronic colonization of patients' bodies by certain types of bacteria: *Pseudomonas aeruginosa*, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Haemophilus influenzae*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans*, and species of the *Burkholderia cepacia* complex (BCC). The *Burkholderia* genus remains largely unexplored, as only last year 130 species of β -proteobacteria were discovered. More than 22 species are capable of provoking complications of cystic fibrosis and can cause the "B. cepacia syndrome" even in patients who do not have cystic fibrosis but have immunodeficiency states. Over 40 sources were reviewed, taken from scientific databases such as PubMed, MEDLINE, Embase, Google Scholar, Scopus, and the American Society for Microbiology. It was analyzed and established that the *Burkholderia cepacia* complex plays a significant role in complicating cystic fibrosis as an

independent genetically determined disease. This is evidenced by a decrease in one-year survival by more than 10% in patients after lung transplantation, as well as the fact that contamination of cystic fibrosis patients' bodies with Burkholderia cenocepacia is a contraindication for lung transplantation. It has been established that the risk of contamination by this group of bacteria is very high, as the described microorganisms have an extremely wide distribution worldwide. Certain medical equipment and therapeutic agents remain contaminated as well. The high virulence and antibiotic resistance of this family of bacteria pose a socially dangerous factor. The obtained data serve as an excellent basis for the development of various therapeutic methods, namely: antibiotic therapy with new drugs, effective combinations of antibacterial agents, the use of bacteriophages, and the creation of vaccines against BCC. The prospect for further research remains the issue of treating complications caused by BCC.

Keywords: [Cystic Fibrosis](#); [Burkholderia cenocepacia](#); [Burkholderia cepacia complex](#); [Syndrome](#); [Antibiotic Resistance](#).



Copyright: © 2025 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: 602.3:578.347:57.083.1

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.2\(154\).2025.249-256](https://doi.org/10.32345/USMYJ.2(154).2025.249-256)

Received: March 11, 2024

Accepted: May 28, 2025

The influence of nutrient medium on the reproduction of bacteriophages active against clinically significant microorganisms

Valeriia Poniatovska¹, Vadym Poniatovskyi¹, Volodymyr Shyrobokov²

¹ Assistant of the Department of Microbiology and Parasitology with Basics of Immunology of the Bogomolets National Medical University, 01601, Kyiv, Ukraine.

² Academician of the NAS and the NAMS of Ukraine, Head of the Department of Microbiology and Parasitology with the Basics of Immunology of the Bogomolets National Medical University, 01601, Kyiv, Ukraine.

Corresponding Author:

Vadym Poniatovskyi

v.poniatovskyi@gmail.com

Abstract: *improving bacteriophage cultivation methods, optimizing nutrient media composition, and implementing modern production technologies will significantly increase the yield and quality of phage preparations. Enhancing production efficiency is a crucial step toward expanding the potential of modern phage therapy, raising the ability to combat antibiotic-resistant microorganisms, and stimulating the development of innovative biotechnological solutions. One of the key factors in improving the efficiency of phage production is the selection of optimal cultivation parameters. Changes in the chemical composition of the medium can either slow down or accelerate the growth rate of the bacterial culture, thereby indirectly affecting phage replication.*

To determine the impact of nutrient media type on bacteriophage reproduction, five different bacteriological media and nine bacteriophages active against nine species of clinically significant microorganisms were used. The effect of media composition was assessed based on the number and size of plaque formations. Optimal replication of all nine bacteriophages was observed on Nutrient Agar No 1, which contained peptic digest of animal tissue, meat extract, and yeast extract. Additionally, good phage reproduction was noted on Mueller-Hinton Agar and Nutrient Medium. The least suitable medium for phage cultivation was Tryptic Soy Agar, where bacteriophage replication was the lowest. Improving cultivation methods and optimizing the composition of nutrient media for bacteriophage reproduction are crucial steps toward enhancing the efficiency of their production and application in phage therapy.

Keywords: [Bacteriophages](#); [Reproduction](#); [Phage Therapy](#); [Biotechnology](#); [Microbiology](#); phage-bacterial infection, nutrient agar, plaques.

Introduction

Bacteriophages (phages) are viruses that infect bacteria. They play a huge role in regulating bacterial populations and facilitating horizontal gene transfer [1]. Since their discovery in the early 20th century, bacteriophages have attracted

researchers' attention due to their unique ability to specifically infect bacteria. In the context of the global crisis caused by antimicrobial resistance (AMR), interest in bacteriophages as an alternative or complement to antibiotics has significantly increased.

Beyond medical applications, bacteriophages are actively studied in biotechnology, the food industry, and environmental sciences. They are used for pathogen biocontrol in food products, wastewater treatment, nanomaterial development, and more [2, 3]. Of particular interest is the use of bacteriophages in genetic engineering and synthetic biology to develop new therapeutic strategies and diagnostic platforms [4]. Despite numerous prospects, the clinical implementation of bacteriophages faces challenges such as production difficulties, regulatory barriers, and the need for standardization. While phage isolation in laboratory settings can be considered a routine process, scaling up these processes remains complex. Industrial enterprises producing phage-based preparations are primarily interested in reliable cultivation and production methods that enable large-scale manufacturing. The complexity of this task is mainly due to the biological nature of the systems and the diverse interactions between phages and bacteria [5]. At the same time, innovative approaches to optimizing phage cultivation and application processes open new horizons for their integration into modern medicine and industry. The reproduction of bacteriophages is closely linked to the physiological state of their bacterial host cells, which is largely determined by the cultivation medium. When grown on solid nutrient media, phages form distinct negative colonies or plaques. Plaque analysis remains an essential tool for studying various bacteriophages. Felix d'Hérelle, one of the founders of phage research, conducted the first plaque analysis as early as 1917 [6]. Over time, the plaque assay technique was improved by adding a layer of molten agar containing a mixture of phages and bacteria onto a pre-prepared layer of solidified agar medium. The molten agar solidified, immobilizing the phage particles within the semi-solid agar substrate. The molten agar solidified, embedding the phage particles in the semi-solid agar substrate. During incubation, the bacteria grew, forming a continuous bacterial layer, while the embedded phage particles destroyed bacteria in their vicinity, creating a zone of lysis on the bacterial surface [7, 8]. It is generally believed that each plaque in

a solid nutrient medium originates from a single viral particle, although not all viral particles in the sample are capable of initiating an infection [9]. Anything that slows down the diffusion of phages can hinder plaque development and, consequently, affect their size. During plaque formation, the primary factors determining their size are the internal characteristics of phage diffusion within the medium, the effectiveness of the porous barriers for phage movement created by the cross-linked agar molecules, and the time phages spend infecting or interacting with the stationary bacteria [10]. However, experimental evidence has confirmed that temperature, medium composition, and bacterial feeding regimes have a greater impact on bacteriophage reproduction than other factors [11]. Optimization of phage production parameters (temperature and pH) allowed for a 70-fold increase in phage titer compared to the method where the culture was only shaken in a flask [12].

The aim of this study was to investigate the impact of different commercial nutrient media on the reproduction of bacteriophages with different morphologies, which are active against clinically significant microorganisms.

Materials and methods

Bacterial cultures: The study used nine reference strains of microorganisms obtained from the collections of ATCC and DSMZ: *Enterococcus faecalis* DSM 2570, *Escherichia coli* DSM 1103, *Proteus mirabilis* DSM 6674, *Pseudomonas aeruginosa* DSM 50071, *Staphylococcus aureus* DSM 346, *Enterobacter cloacae* DSM 6234, *Enterococcus faecium* DSM 2146, *Acinetobacter baumannii* DSM 30007, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603.

Bacteriophages: Bacteriophages were isolated from wastewater by preliminary enrichment with appropriate host bacteria. Phage purification was carried out by three successive transfers from a single plaque. Specific activity was tested using the Gratia method and spot test. Phage morphology was studied using transmission electron microscopy (TEM).

Nutrient Media: To investigate the effect of different bacteriological media on the morphology and number of phage plaques, an analysis was conducted using various types of commercial

media, specifically: Nutrient Agar No 1 (peptone enzymatic – 10.0 g/l; microbiological agar – 10.0 g/l; sodium chloride – 5.0 g/l; yeast extract – 3.0 g/l), Nutrient Medium (peptone enzymatic, dry for bacteriological purposes – 9.0 g/l; enzymatic hydrolysate of casein, low degree of hydrolysis – 8.0 g/l; yeast extract – 3.0 g/l; sodium chloride – 5.0 g/l; sodium phosphate – 2.5 g/l; microbiological agar – 13.0 g/l), Tryptic Soy Agar (pancreatic hydrolysate of casein – 15.0 g/l; papain hydrolysate of soybeans – 5.0 g/l; sodium chloride – 5.0 g/l; agar-agar – 15.0 g/l), Mueller-Hinton Agar (meat hydrolysate – 300.0 g/l; casein hydrolysate – 17.5 g/l; starch – 1.5 g/l; agar-agar – 17.0 g/l), Nutrient Agar No 2 (peptic digest of animal tissue – 5.0 g/l; meat extract – 1.5 g/l; yeast extract – 1.5 g/l; sodium chloride – 5.0 g/l; agar-agar – 15.0 g/l).

Experiments were conducted in triplicate, and statistical analysis was performed using the (mean value ($\pm$ SD)).

Results

All bacteriophages used in the study were isolated from the municipal wastewater in Kyiv. Morphological analysis of the isolated phages using TEM revealed that they belong to different morphological groups. Accordingly, the study involved bacteriophages representing three main morphotypes: Siphoviridae (phages Enb2f, Enfs 14f, Enfm 1f, K1178f, Pr48f, P1Sf), Podoviridae (phages Ac28f, St12f), and Myoviridae (phage E44f) – Fig. 1.

To determine the specific activity of the phages and the characteristics of the plaques formed by the isolated bacteriophages on different types of

bacteriological media, the plaque assay method was used. In this process, 1 ml of overnight bacterial culture (depending on the species) was added to the corresponding nutrient medium, along with 100 μ l of bacteriophage suspension, ensuring that between 30 and 300 plaque-forming units (PFUs) were formed on the surface and within the Agar. Since Tryptic Soy Agar (TSA) is most commonly used for isolating, describing, and cultivating bacteriophages, it was chosen as the control medium.

The results of the experimental studies showed that the phage plaques formed on various types of bacteriological media had distinct morphologies, ranging from very small to large plaques. These findings demonstrate significant variability in the reproductive activity of the bacteriophages depending on the type of nutrient medium used.

The maximum number of plaques formed by the Enb2f bacteriophage on various bacteriological media reached 70 PFUs per plate. No plaque formation was observed on TSA, whereas on Mueller Hinton Agar (MHA), 100 μ l of the phage suspension resulted in an average of 25 PFUs per plate, with an average plaque size of 1.895 ± 0.08 mm. On Nutrient Agar No.2, the number of plaques was 68 PFUs/ml, with an average plaque size of 2.175 ± 0.47 mm, while on Nutrient Agar No.1, this value was 46 PFUs per plate, with an average plaque size of 1.885 ± 0.27 mm. No plaque formation was observed on the Nutrient Medium.

The analysis of the effectiveness of the Enfs14f bacteriophage on various media showed

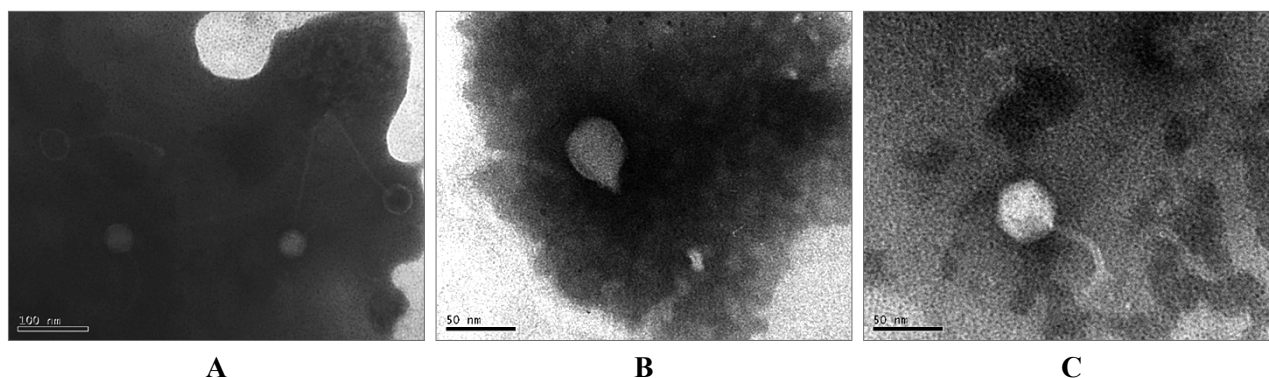


Fig. 1. Morphological features of the bacteriophages used in the study:

A – Bacteriophage Enfm 1f active against *E.faecium*; **B** – Bacteriophage Ac28f active against *A.baumannii*;
C – Bacteriophage Enb2f active against *E.cloacae*.

a significant increase in the number of plaques compared to TSA. Specifically, on Mueller Hinton Agar, the number of plaques was higher by 199% (P-value < 0.05), with an average plaque size of 1.025 ± 0.07 mm compared to 0.92 ± 0.07 mm (P-value < 0.05). On Nutrient Agar No.1, there was a 133% increase in the number of plaques (P-value ≥ 0.05), and the average plaque size was 1.025 ± 0.07 mm and 1.045 ± 0.05 mm, respectively (P-value < 0.05). The use of Nutrient Medium resulted in a 182% increase in the number of plaques compared to TSA (P-value < 0.05), with an average plaque size of 1.025 ± 0.16 mm and 1.31 ± 0.07 mm, respectively (P-value < 0.05). On Nutrient Agar No.2, there was a 216% increase in the number of phage plaques (P-value < 0.05), and the average size was 1.025 ± 0.07 mm compared to 0.93 ± 0.07 mm (P-value < 0.05).

The Enfm1f bacteriophages demonstrated a significant increase in plaque number on different media compared to TSA. On Mueller Hinton agar, there was a 173% increase (P-value < 0.05), and the average plaque size on TSA and MHA was 1.25 ± 0.1 mm and 1.605 ± 0.14 mm, respectively (P-value < 0.05). On Nutrient Agar No.1, the number of plaques increased by 160% (P-value < 0.05), and the plaque size was 1.25 ± 0.1 mm on TSA and 2.055 ± 0.11 mm on Nutrient Agar No.1 (P-value < 0.05). On Nutrient Medium, there was a 138% increase (P-value ≥ 0.05), with plaque

sizes of 1.25 ± 0.1 mm and 1.96 ± 0.2 mm on TSA and Nutrient Medium, respectively (P-value < 0.05). Finally, on Nutrient Agar No.2, the number of plaques increased by 177% (P-value < 0.05), and the plaque size on TSA and Nutrient Agar No.2 was 1.25 ± 0.1 mm and 2.07 ± 0.19 mm, respectively (P-value < 0.05) (Fig 2).

K1178f phages showed similar trends, with increased plaque numbers on various media. On Mueller Hinton agar, the number of plaques increased by 168% (P-value < 0.05), and the average plaque size was 0.94 ± 0.05 mm on TSA and 1.605 ± 0.14 mm on MHA (P-value < 0.05). On Nutrient Agar No.1, the number of plaques increased by 218% (P-value < 0.05), with plaque sizes of 0.94 ± 0.05 mm on TSA and 1.56 ± 0.05 mm on Nutrient Agar No.1 (P-value < 0.05). On Nutrient Medium, the number of plaques increased by 274% (P-value < 0.05), with plaque sizes of 0.94 ± 0.05 mm and 1.8 ± 0.06 mm, respectively (P-value < 0.05). Finally, on Nutrient Agar No.2, the number of plaques increased by 266% (P-value < 0.05), and the average plaque size was 0.94 ± 0.05 mm on TSA and 1.885 ± 0.13 mm on Nutrient Agar No.2 (P-value < 0.05) (Fig 2).

The Pr48f phages showed no significant difference in the number of plaques across TSA, Mueller Hinton agar, and Nutrient Agar No.1. The plaque sizes also did not show statistically significant differences. A slight increase in the

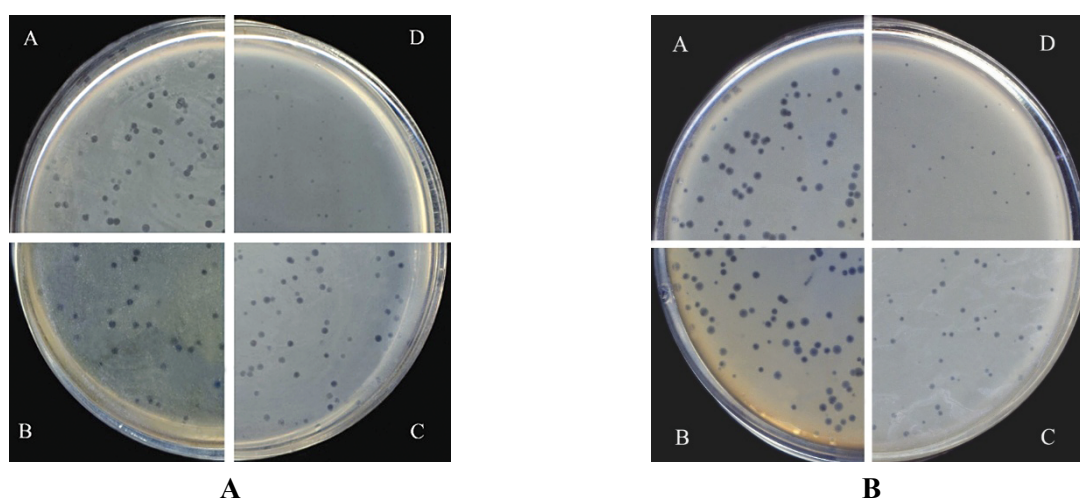


Fig. 2. The effect of different types of bacteriological media on bacteriophage growth:
A – phage Enfm 1f (bacterial culture – *E. faecium* DSM 2146), **B** – phage K1178f (bacterial culture – *K. pneumoniae* ATCC 700603). **A** – Nutrient Agar No. 2; **B** – Nutrient Medium; **C** – Mueller Hinton Agar; **D** – TSA.

number of plaques was observed on Nutrient Medium (P-value ≥ 0.05). However, on Nutrient Agar No.2, the number of plaques more than doubled (P-value < 0.05), while the plaque size remained unchanged.

P1Sf phages demonstrated an 8% reduction in the number of plaques on MHA compared to TSA (P-value ≥ 0.05). The plaque size did not show statistically significant differences between the two media, with sizes of 1.975 ± 0.14 mm on TSA and 2.045 ± 0.16 mm on MHA (P-value ≥ 0.05). On Nutrient Agar No.1, the number of plaques increased by 118% compared to TSA (P-value ≥ 0.05), with plaque sizes remaining similar at 1.975 ± 0.14 mm on TSA and 2.0 ± 0.34 mm on Nutrient Agar No.1 (P-value ≥ 0.05). On Nutrient Medium, there was a 123% increase in the number of plaques (P-value < 0.05), and the plaque size was 1.975 ± 0.14 mm on TSA and 2.09 ± 0.23 mm on Nutrient Medium (P-value ≥ 0.05). Finally, on Nutrient Agar No.2, the number of plaques increased by 133% compared to TSA (P-value < 0.05), and the plaque size did not change, measuring 1.975 ± 0.14 mm on TSA and 2.125 ± 0.32 mm on Nutrient Agar No.2 (P-value ≥ 0.05).

For Ac28f phages, the number of plaques on MHA increased by 141% compared to TSA (P-value < 0.05), with the plaque size remaining similar at 2.215 ± 0.5 mm on TSA and 2.515 ± 0.7 mm on MHA (P-value ≥ 0.05). On Nutrient Agar No.1, the number of plaques increased by 160% compared to TSA (P-value < 0.05), and the plaque size increased from 2.215 ± 0.5 mm on TSA to 2.6 ± 0.6 mm on Nutrient Agar No.1 (P-value < 0.05). On Nutrient Medium, the number of plaques remained unchanged compared to TSA (P-value ≥ 0.05), while the plaque size increased from 2.215 ± 0.5 mm on TSA to 2.86 ± 0.7 mm on Nutrient Medium (P-value < 0.05). Finally, on Nutrient Agar No.2, the number of plaques increased by 295% compared to TSA (P-value < 0.05), with the plaque size increasing from 2.215 ± 0.5 mm on TSA to 2.63 ± 0.5 mm on Nutrient Agar No.2 (P-value < 0.05).

For phages St12f, the number of plaques on TSA, Mueller Hinton agar, Nutrient Agar No 1, and Nutrient Medium did not differ. On Nutrient

Agar No 2, the number of plaques increased by 119% (P-value ≥ 0.05), while the size of the plaques on TSA and other media was as follows: 0.84 ± 0.07 on TSA, 0.935 ± 0.1 on Nutrient Agar No 1 (P-value < 0.05), 1.13 ± 0.1 on Nutrient Medium (P-value < 0.05), and 1.09 ± 0.13 on Nutrient Agar No 2 (P-value < 0.05).

Phages E44f showed a significant increase in the number of plaques on MHA by 190% compared to TSA (P-value < 0.05), with plaque sizes on TSA and MHA being 0.92 ± 0.04 and 1.08 ± 0.04 , respectively (P-value < 0.05). On Nutrient Agar No 1, the number of plaques increased by 272% compared to TSA (P-value < 0.05), with plaque sizes on TSA and Nutrient Agar No 1 being 0.92 ± 0.04 and 0.98 ± 0.04 , respectively (P-value < 0.05). On Nutrient Medium, the number of plaques increased by 180% compared to TSA (P-value < 0.05), and plaque sizes on TSA and Nutrient Medium were 0.92 ± 0.04 and 1.075 ± 0.4 , respectively (P-value < 0.05). On Nutrient Agar No 2, the number of plaques increased by 318% compared to TSA (P-value < 0.05), and the plaque sizes on TSA and Nutrient Agar No 2 were 0.92 ± 0.04 and 1.085 ± 0.03 , respectively (P-value < 0.05).

Discussion

Studying the influence of nutrient media on bacteriophage reproduction is of great importance both for fundamental virology (bacteriophageology) and for the practical use of bacteriophages in phage therapy of bacterial infections. The results of such studies allow for the optimization of conditions for phage cultivation, which is essential for their industrial production and laboratory research. In this study, the impact of different bacterial media compositions on bacteriophage reproduction was investigated, which was assessed by the number of plaques formed on the nutrient medium and their size. According to the obtained results, significant variability in the reproductive activity of phages was observed depending on the type of medium. The bacteriophages used in the experiment showed considerable differences in plaque sizes on different types of media. Preliminary studies conducted by various researchers suggest that the plaque size is directly proportional to the burst size (the

number of newly produced phages in the cell), the phage adsorption constant, and their diffusion in the medium, as well as inversely proportional to the latent period, with each of these factors contributing its part [13]. In contrast, it has also been experimentally confirmed that the rate of phage production is proportional to the amount of the protein synthesis machinery per cell at the moment of infection and is not limited by the cell size or DNA composition. Larger and faster-growing cells contain proportionally more protein synthesis systems, which leads to increased phage production [14]. Thus, the presence of necessary components in the nutrient medium to enhance the growth rate of certain microorganism species may lead to an increased phage reproduction, which, in turn, will affect the size of the phage plaques. In the course of the experimental study, it was found that for most phages, an increase in the number of plaques was observed when using media such as MHA and Nutrient Agar No. 2, compared to the traditional TSA. Both types of media contained meat hydrolysate, which is a good substrate for the growth of many microorganisms. The increase in the number of plaques on alternative media compared to TSA was statistically significant for most phages. The obtained results align with other studies where different types of media were investigated. For example, Muhammad Kamran Taj et al. demonstrated that nutrient media containing a high amount of organic substances better support phage reproduction compared to poor media [15]. The influence of different types of nutrient media on phage reproduction was also demonstrated using bacteriophages active against *Staphylococcus aureus* and *Vibrio parahaemolyticus* [16].

It is important to note that the study was conducted on a limited number of phages and bacterial strains. This means that the results may not be universal for all bacteriophages. Additionally, other potential factors that were not the focus of this study should be considered.

From the above results, it can be concluded that the composition of bacteriological media has a significant impact on the phenomenon of plaque formation, demonstrating that plaques formed by a single bacteriophage differ in number and size across different media. Further research could include expanding the spectrum of phages and bacterial hosts, as well as investigating the impact of different media components on phage reproduction processes. The choice of optimal medium is critical for the further use of bacteriophages in research and practical applications, such as therapy or biocontrol of pathogenic microorganisms.

Financing

This study did not receive external funding.

Conflict of interests

The authors declare no competing interests.

Consent to publication

Not applicable.

ORCID ID and authors contribution:

[0000-0001-6087-5755](https://orcid.org/0000-0001-6087-5755) (B, D) Poniatovska V.V.

[0000-0002-1503-3935](https://orcid.org/0000-0002-1503-3935) (C, D) Poniatovskiy V.A.

[0000-0003-0882-148X](https://orcid.org/0000-0003-0882-148X) (A, E) Shyrobokov V.P.

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

1. Batinovic S, Wassef F, Knowler SA, Rice DTF, Stanton CR, Rose J, et al. Bacteriophages in natural and artificial environments. *Pathogens*. 2019 Jul 12;8(3):100. doi:10.3390/pathogens8030100.
2. Pallavali R, Shin D, Choi J. Phage-based biocontrol of antibiotic-resistant bacterium isolated from livestock wastewater treatment plant. *Water*. 2023 Apr 21;15(8):1616. doi:10.3390/w15081616.
3. Hyla K, Dusza I, Skaradzińska A. Recent advances in the application of bacteriophages against common foodborne pathogens. *Antibiotics*. 2022 Nov 2;11(11):1536. doi:10.3390/antibiotics11111536.

4. Zhang J, He X. Living bacteriophage engineering for functional material synthesis, bioanalytical sensing and disease theranostics. *Targets*. 2024 Jul 8;2(3):157–85. doi:10.3390/targets2030010.
5. García R, Latz S, Romero J, Higuera G, García K, Bastías R. Bacteriophage production models: An overview. *Frontiers in Microbiology*. 2019 Jun 4;10. doi:10.3389/fmicb.2019.01187.
6. Goldman E, Green LH. *Practical Handbook of Microbiology*. Boca Raton: CRC Press; 2023. Plaque assay for bacteriophage, p 93–97.
7. Gratia A. Des relations numériques entre bactéries lysogènes et particules de bactériophages. *Annales de l'Institut Pasteur*. 1936; 57:652–676.
8. Hershey AD, Kalmanson G, Bronfenbrenner J. Quantitative methods in the study of the phage-antiphage reaction. *The Journal of Immunology*. 1943 May 1;46(5):267–79. doi:10.4049/jimmunol.46.5.267.
9. Kleczkowski A, Kleczkowski J. The ability of single phage particles to form plaques and to multiply in liquid cultures. *Journal of General Microbiology*. 1951 May 1;5(2):346–56. doi:10.1099/00221287-5-2-346.
10. Abedon ST, Yin J. Bacteriophage plaques: Theory and analysis. *Methods in Molecular Biology*. 2009;161–74. doi:10.1007/978-1-60327-164-6_17.
11. Warner CM, Barker N, Lee S-W, Perkins EJ. M13 bacteriophage production for large-scale applications. *Bioprocess and Biosystems Engineering*. 2014 Apr 13;37(10):2067–72. doi:10.1007/s00449-014-1184-7.
12. Grieco S-HH, Wong AY, Dunbar WS, MacGillivray RT, Curtis SB. Optimization of fermentation parameters in phage production using response surface methodology. *Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology*. 2012 Oct 1;39(10):1515–22. doi:10.1007/s10295-012-1148-3.
13. Abedon ST, Culler RR. Optimizing bacteriophage plaque fecundity. *Journal of Theoretical Biology*. 2007 Dec;249(3):582–92. doi:10.1016/j.jtbi.2007.08.006.
14. Santos SB, Carvalho CM, Sillankorva S, Nicolau A, Ferreira EC, Azeredo J. The use of antibiotics to improve phage detection and enumeration by the double-layer agar technique. *BMC Microbiology*. 2009 Jul 23;9(1). doi:10.1186/1471-2180-9-148.
15. Taj MK, Yunlin W, Taj I, Hassani TM, Samreen Z et al. Various culture media effect on T4 phage lysis and production. *Int J Innov Appl Stud*. 2013; 4(3):543–546.
16. Ramesh N, Archana L, Madurantakam Royam M, Manohar P, Eniyan K. Effect of various bacteriological media on the plaque morphology of Staphylococcus and vibrio phages. *Access Microbiology*. 2019 Jun 1;1(4). doi:10.1099/acmi.0.000036.

Вплив поживного середовища на репродукцію бактеріофагів, активних проти клінічно значущих мікроорганізмів

Валерія Понятовська¹, Вадим Понятовський¹, Володимир Широбоков²

¹ Асистент кафедри мікробіології та паразитології з основами імунології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, 01601, м. Київ, Україна.

² Академік НАН та НАМН України, завідувач кафедри мікробіології та паразитології з основами імунології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, 01601, м. Київ, Україна.

Corresponding Author:

Vadym Poniatovskyi

v.poniatovskyi@gmail.com

Анотація: вдосконалення методів культивування фагів, оптимізація складу поживних середовищ та впровадження сучасних технологій їх виробництва дозволять значно збільшити вихід та якість фагових препаратів. Підвищення ефективності виробництва є важливим кроком для розширення можливостей сучасної фаготерапії, збільшення можливостей щодо боротьби із антибіотикорезистентними мікроорганізмами і стимулювання розвитку

інноваційних біотехнологічних рішень. Одним із важливих елементів щодо підвищення ефективності виробництва фагів є підбір оптимальних параметрів щодо їх культивування. Зміни в хімічному складі середовища можуть уповільнювати або прискорювати швидкість розмноження бактеріальної культури, таким чином опосередковано впливати на репродукцію фагів.

Для визначення впливу типу поживних середовищ на репродукцію бактеріофагів використано 5 різних за складом бактеріологічних середовищ та 9 різних бактеріофагів, що активні у відношенні до 9 видів клінічно-значимих мікроорганізмів. Вплив складу середовища визначали за кількістю утворених бляшок та їх розміром.

Оптимальна реплікація всіх 9 бактеріофагів спостерігалася на середовищі Nutrient agar № 2, що містило пептичний перевар тваринної тканини, м'ясний екстракт і дріжджовий екстракт. Крім того, хороша репродукція використаних в досліді бактеріофагів була на середовищах Mueller Hinton agar та на Nutrient agar № 1. Найменш придатним для культивування фагів виявився Tryptic Soy agar, репродукція фагів на даному типі середовища була найнижчою.

Вдосконалення методів культивування та оптимізація складу поживних середовищ для культивування бактеріофагів є важливим кроком для підвищення ефективності їх виробництва та застосування у фаготерапії.

Ключові слова: Бактеріофаги, бляшки, поживні середовища, репродукція, фагово-бактеріальна інфекція.



Copyright: © 2025 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: 616.34-008.87-085.33.015.8-06:618.14-006.5-039.71

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.2\(154\).2025.257-269](https://doi.org/10.32345/USMYJ.2(154).2025.257-269)

Received: January 30, 2025

Accepted: April 04, 2025

Взаємний вплив мікробіоти кишечника та лейоміоми матки

Тетяна Шуміліна^{1,2}, Оксана Корчинська¹, Стефанія Андрашчікова³,
Сільвія Жултакова³, Алена Шлоссерова³

¹ ДВНЗ «Ужгородський національний університет», м. Ужгород, Україна

² Комунальне некомерційне підприємство Берегівська лікарня імені Бертолона Ліннера

³ Пряшівський університет, м. Пряшів, Словаччина

Corresponding Author:

Tetiana Shumilina

tetyana2001t@gmail.com

Анотація: міома матки є одним із найпоширеніших гінекологічних захворювань серед жінок репродуктивного віку. Дисбактеріоз кишечника також стає все більш вивченим аспектом медицини, оскільки його зв'язок з різноманітними порушеннями здоров'я, включаючи гінекологічні захворювання, набуває все більшого значення. Згідно з останніми дослідженнями, зміни в мікробіоті кишечника можуть мати важливу роль у патогенезі міоми матки. Взаємозв'язок між розвитком міоми та станом мікробіоти кишечника здійснюється через механізми регуляції естрогену, запальні реакції та зміни метаболізму мікроорганізмів. Зокрема, зміни складу кишкової флори, такі як зменшення різноманітності мікробіоти, можуть впливати на рівні естрогенів та сприяти розвитку міоми. Метою цієї роботи є вивчення взаємозв'язку між станом мікробіоти кишечника і розвитком міоми матки, а також можливостей корекції мікробіоти для зниження ризику розвитку цієї патології. Методи і матеріали: використано бібліографічний аналіз наукових джерел, контент-аналіз літератури, порівняльний підхід і синтетичний метод дослідження. Проведено семантичне групування даних щодо впливу кишкового мікробіому на розвиток міоми матки. Результати: виявлено, що основними компонентами мікробіоти кишечника є бактерії типів *Firmicutes* та *Bacteroidetes*, що складають майже 90% кишкової флори. У жінок із міомою матки спостерігається підвищена частка *Proteobacteria* і *Firmicutes* при одночасному зниженні *Bacteroidetes*. Зміни в складі мікробіоти можуть бути пов'язані з різними чинниками, такими як вік, харчування, застосування антибіотиків та генетичні особливості. Після операції з гістеректомії спостерігається зміна гормональних рівнів, що призводить до зниження рівнів естрадіолу і антимюллерового гормону та підвищення рівня фолікулоstimулюючого гормону. Зниження рівня естрогену призводить до змін у складі мікробіоти кишечника. Також дослідження показують, що використання антибіотиків може негативно впливати на різноманітність мікробіоти і стимулювати розвиток патогенних бактерій, що підвищує ризик розвитку гінекологічних захворювань, включаючи міому матки. Важливою складовою для підтримки здорової кишкової флори є пробіотики, що сприяють збереженню балансу мікробіоти і зміцненню слизового бар'єру кишечника. Пребіотики, у свою чергу, покращують метаболізм глюкози та знижують апетит, що також може впливати на здоров'я жінок, зокрема на зменшення ризику розвитку міоми матки. Висновки: порушення кишкового мікробіому може бути одним із тригерних механізмів розвитку міоми матки через

його вплив на рівень естрогенів і запальні процеси. Корекція мікробіоти через дієту, пробіотичну та пребіотичну терапію може стати перспективним підходом до профілактики та лікування цього захворювання. Це відкриває нові можливості для поліпшення репродуктивного здоров'я жінок і розробки нових терапевтичних стратегій.

Ключові слова: естрадіол, шлунково-кишковий мікробіом, ліпополісахариди, лейоміома, дисбіоз, пробіотики

Вступ

В останні роки міома матки (ММ) стала серйозною проблемою для здоров'я. Міома часто діагностується випадково. Вона відрізняється розміром і розташуванням. Іноді перебігає безсимптомно у пацієнок, незважаючи на наявність великої міоми, у той же час може бути інша пацієнтка з маленькою міомою, яка відчуває значні симптоми, такі як сильна менструальна кровотеча та/або біль у тазу.

Згідно з багатьма світовими статистичними даними, ММ виявляють у 20–80% жінок репродуктивного віку [1]. Крім того, близько 30% з них можуть відчувати серйозні симптоми, такі як сильна менструальна кровотеча та тазовий біль, які впливають на якість їхнього життя [2]. Вартість лікування значно впливає на тягар хвороби. І медикаментозне лікування, і хірургічне лікування, які наразі є доступними терапевтичними варіантами, мають різні побічні ефекти. Медикаментозна терапія може забезпечити лише симптоматичне полегшення. Коли мова йде про хірургічні альтернативи, фертильність молодих жінок і результати вагітності можуть бути погіршені [3]. Якщо за таких обставин ми обираємо міомектомію замість гістеректомії, ймовірність рецидиву міоми є значною. Гістеректомія (абдомінальна, вагінальна та лапароскопічна) є найпоширенішою хірургічною процедурою; однак вона має віддалені ускладнення, такі як дисфункція тазового дна, ризик переломів, тощо [4]. Нові мінімально інвазивні процедури, такі як оперативна гістероскопія, емболізація маткової артерії (ЕМА) і високоінтенсивне сфокусоване ультразвукове дослідження, а також лапароскопічна міомектомія зараз доступні лише в закладах третинної медичної допомоги з новітнім обладнанням [5].

Незважаючи на значний прогрес у дослідженнях патогенезу ММ, залишається незрозумілим, чому в одних жінок міоми ростуть швидко і супроводжуються вираженими симптомами, тоді як в інших вони залишаються невеликими і безсимптомними. Останні дослідження свідчать про те, що одним з потенційних чинників, які можуть впливати на ріст міоми, є кишковий мікробіом [6]. Відомо, що мікрофлора кишечника відіграє важливу роль у регуляції естрогенового обміну, а саме через систему «естроген-мікробіом» (estrobolome), яка контролює рівень циркулюючих естрогенів у крові [7]. Порушення цього балансу може сприяти надмірній проліферації клітин міометрію та розвитку міоматозних вузлів.

Таким чином, вивчення ролі кишкового мікробіому у патогенезі міоми матки є перспективним напрямом, що може сприяти розробці нових терапевтичних стратегій. Розуміння взаємозв'язку між мікрофлорою кишечника та гормональним статусом жінки може відкрити нові можливості для профілактики та лікування міоми матки, що дозволить розширити арсенал сучасних методів лікування та зменшити ризики інвазивних втручань.

Мета

Вивчити роль мікробіоти кишечника у патогенезі міоми матки.

Матеріали та методи

У ході дослідження застосовувалися методи бібліографічного та контент-аналізу наукових джерел, порівняльний підхід, синтез даних і семантичне групування для вивчення впливу кишкового мікробіому на патогенез міоми матки. Особливу увагу приділено масштабним рандомізованим контрольованим дослідженням і систематичним оглядам. Матеріали, отримані з офіційних веб-ресурсів, були ретельно проаналізовані, а зібрані дані – зіставлені та структуровані.

Результати

Докази домінування естрогену у пацієнток з ММ.

Позаклітинний матрикс (ПМ), клітини гладкої мускулатури, а також значна кількість фібробластів складають значну частину тканини міоми. ПМ секретується фібробластами, які також забезпечують клітини міоми каркасом для виживання та підтримки харчування [8]. Незважаючи на те, що етіологія все ще неясна, існує багато факторів, які пояснюють причину розвитку міоми. Сімейний анамнез, гормональні зміни, стрес є одними з цих факторів. Деякі експериментальні, епідеміологічні та клінічні дослідження показали, що гормони яєчників, такі як естрадіол і прогестерон, беруть участь у розвитку та патофізіології ММ [9].

Поширеність цього захворювання серед жінок репродуктивного віку, а також його рідкісні випадки до статевого дозрівання й у постменопаузі є найбільш переконливим доказом того, що естроген відіграє роль у ММ. Естрадіол відіграє роль у розвитку міоми, що підтверджується пік захворюваності на початку пременопаузи, коли відзначаються ановуляторні цикли, високий рівень естрогену та зниження рівня прогестерону. За даними Wong та ін., жінки з підвищеним рівнем естрадіолу та тестостерону мають підвищену частоту ММ [10]. Патогенезу ММ сприяє здатність естрогену посилювати експресію генів багатьох факторів росту, колагенів і рецепторів естрогену та прогестерону (ER, PR). Кількість ERs та PRs у цитоплазмі міоми була значно вищою, ніж у нормальному міометрії, і їх афінність до естрогену також була вищою [11]. Циркулюючі естрогени, що утворюються в результаті стероїдогенезу яєчників, викликають реакцію тканин міоми. Гіперестрогенному стану сприяє також експресія гена ароматази в тканині ММ, що призводить до конверсії андрогенів у естрогени локально [11]. Два ядерних рецептори естрогену (ER), ER- α і ER- β , які присутні як у міометрії, так і в міомі, координують дії естрогену. На додаток до цих гіпотез, дослідження показали, що ER-поліморфізм підвищує сприйнятливість до міоми. Хоча яєчниковий стероїдоге-

нез є основним джерелом естрогену в крові, ферменти ароматази локально перетворюють андрогени в естрогени, що збільшує кількість естрогену в циркуляції. Порівнюючи фіброми зі здоровим міометрієм, було виявлено, що рівень естрогену підвищився разом з рівнями ароматази та 17-гідроксистероїддегідрогенази типу 1. Прогестерон відіграє важливу роль у патофізіології ММ на додаток до естрогену та ферментів ароматази. Клітини лейоміоми потребують прогестерону для розвитку та розмноження. У той же час естрадіол збільшує доступність рецепторів прогестерону, підвищуючи чутливість тканин до прогестерону.

Мікробіота кишечника

Колективні геноми мікробіоти, які населяють організм людини, включаючи віруси, бактерії, еукаріоти, найпростіші та археї, складають мікробіом людини. У складі кишкового мікробіому переважають п'ять основних типів бактерій: тип Firmicutes (Clostridium, Lactobacillus, Eubacterium, Ruminococcus, Butyrivibrio, Anaerostipes, Roseburia, Faecalibacterium тощо; грампозитивні види), тип Bacteroidetes (Bacteroides, Porphyromonas, Prevotella тощо; грамнегативні види), тип Actinobacteria (Bifidobacterium; грампозитивні види), тип Proteobacteria (Escherichia, Klebsiella, Enterobacter; грамнегативні види) і тип Verrucomicrobia (Akkermansia та ін.; грамнегативні види) [12]. Основну частину кишкового мікробіому становлять Firmicutes та Bacteroidetes, які разом охоплюють близько 90%. Інші типи, такі як Actinobacteria та Proteobacteria, складають приблизно 10%, а Verrucomicrobia є найменш поширеним [13].

Складні зв'язки між кишковою мікробіотою та здоров'ям людини, особливо щодо імунних реакцій і метаболізму, були широко досліджені [14]. З іншого боку, зміни у взаємодії мікробів впливають на місцеву імунну систему хазяїна та функціонування кишкового бар'єру. Зміни, що порушують кишковий гомеостаз, призвели до виникнення різноманітних захворювань людини, таких як злоякісні пухлини, хронічні інфекційні захворювання, шлунково-кишкові розлади, порушення обміну речовин [15].

Фактори, що впливають на склад мікробіоти

Вік. У перші кілька років життя мікробіом найбільш колонізований [16]. Під час і одразу після пологів новонароджені піддаються впливу мікроорганізмів матері та навколишнього середовища, які ініціюють розвиток мікробіома кишечника [17]. Хоча склад і функціональність здорового мікробіому кишечника дорослої людини часто незмінюються протягом життя (зазвичай >65 років), старіння має істотний вплив на ці фактори. Значний дисбаланс в основних типах, таких як анаеробні Firmicutes і Bacteroidetes, а також широкий спектр факультативних організмів розвивається в кишковій мікробіоті з віком, погіршуючи імунні відповіді. У дослідженні Zhao et al. [18] різноманітність кишкової мікробіоти на рівні генів, видів і родів було значно знижено у жінок у постменопаузі порівняно з жінками в пременопаузі. Співвідношення Firmicutes до Bacteroidetes було змінено у жінок у постменопаузі.

Генетика. На кількість певних бактерій у кишковій мікробіоті впливає генетичний склад людини. Згідно з дослідженням, кишкова мікробіота монозиготних близнюків більш схожа, ніж мікробіота дизиготних близнюків, а спільноти мікробіот членів сім'ї більш схожі, ніж у людей, які не є родичами.

Дієта. Зміни в раціоні підвищують доступність певних поживних речовин, впливаючи на те, які бактерії домінують, і сприяючи динамічному характеру мікробіому. Наприклад, види Prevotella пов'язані з рослинними дієтами, а види Bacteroides, як правило, переважають у шлунково-кишковому тракті людей, які споживають тваринний білок. Помітна висока кількість Bifidobacterium, роду, який, як відомо, виробляє значну кількість ферментів, що метаболізують крохмаль, виявляється в ентеротипах азіатських культур, які споживають значну кількість продуктів, багатих крохмалем, таких як рис. Всебічні дослідження показали, що західна дієта, яка багата насиченими жирами, але бідна ненасиченими жирами, позитивно пов'язана з анаеробними бактеріями та певними видами, такими як Bacteroides і Bilophila [19].

Антибіотики. Застосування антибіотиків зменшує мікробну різноманітність кишечника, що призводить до метаболічних змін, більшої сприйнятливості до колонізації та розвитку резистентності бактерій до антибіотиків.

Дисбактеріоз кишечника

Дисбаланс кишкової мікробіоти, що називається кишковим дисбактеріозом, може бути наслідком переміщення бактерій товстої кишки, збільшення бактерій тонкої кишки, зміни відносного співвідношення корисних мікробів до патогенних або будь-якої комбінації цих факторів [20]. З'являється все більше доказів зв'язку кишкового мікробного дисбактеріозу з етіологією численних розладів, включаючи синдром подразненого кишечника (СРК), хворобу Крона, ожиріння тощо. Представник типу Proteobacteria, Helicobacter pylori (H. pylori) є грамнегативною бактерією, яка може жити в шлунку. Найбільш поширеними шляхами передачі є орально-оральний, фекально-оральний, а також екологічне та харчове забруднення. Проте кілька досліджень показали, що ці бактерії можуть передаватися через статевий контакт. Інфекція H. pylori вражає понад п'ятдесят відсотків населення світу, а порушення кишкового гомеостазу також було пов'язане з рядом метаболічних і гастроінтестинальних захворювань. Згідно з останніми дослідженнями, інфекція H. pylori впливає на комменсальні види бактерій у слизовій оболонці шлунка, а також на мікробіом кишечника людини. Показано, що протеобактерії, особливо епсилон-протеобактерії, спірохети та ацидобактерії, переважають у мікробіоті H. pylori позитивних людей, тоді як Actinobacteria, Bacteroidetes та Firmicutes менш поширені [21].

Набирає популярності концепція зв'язку між дисбіозом кишечника та поширеними репродуктивними розладами, такими як ендометріоз, синдром полікістозних яєчників (СПКЯ), безпліддя, та/або порушення функціонування яєчників, які можуть бути спричинені дисбалансом гормонів та імунною дисрегуляцією через зміни кишкової мікробіоти. (табл. 1).

Табл. 1. Дослідження щодо впливу дисбактеріозу кишечника на гінекологічні захворювання

Автор	Гіпотезу перевірено	Методи	Результати
Яньцзе Го, 2016 [21]	«Роль кишкової мікробіоти в етіології та лікуванні СПКЯ на моделі щурів, індукованих летрозолом»	Зміни в естральному циклі, рівнях гормонів, морфології яєчників і мікробіомі кишечника у 18 щурів із СПКЯ та 18 нормальних контрольних щурів.	Аномальні естральні цикли з підвищеним синтезом андрогенів у щурів із СПКЯ. <i>Prevotella</i> був вищий, а <i>Lactobacillus</i> , <i>Ruminococcus</i> і <i>Clostridium</i> були нижчими в групі СПКЯ, ніж у контрольній групі, але не було статистично значущих відмінностей для <i>Bifidobacterium</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Enterococcus</i> або <i>Bacteroides</i> .
Жуй Лю, 2017 [22]	«Дисбактеріоз кишечника асоціюється з клінічними параметрами у пацієнтів із СПКЯ»	Антропометричні та метаболічні вимірювання та секвенування кишкової мікробіоти серед 33 пацієнтів із СПКЯ та 15 контрольних (як із ожирінням, так і без ожиріння)	Мікробіота кишечника пацієнтів із СПКЯ (як із ожирінням, так і без ожиріння) має аналогічний склад дисбактеріозу, що й при ожирінні. Види <i>Clostridial</i> були зменшені, але <i>Bacteroides spp.</i> були збільшені як у когортах СПКЯ, так і в когортах із ожирінням.
Агнес Свенссон, 2021 [23]	«Потенційний зв'язок між ендометріозом і кишковою мікробіотою»	Секвенування 16s рРНК серед 66 пацієнтів з ендометріозом і 198 осіб контрольної групи	Значно вищі альфа- та бета-різноманітності мікробіоти були присутні в контрольній групі, ніж у пацієнтів. Між пацієнтами та контрольною групою спостерігалися значні відмінності в чисельності 12 бактерій з класів <i>Bacilli</i> , <i>Bacteroidia</i> , <i>Clostridia</i> , <i>Coriobacteria</i> та <i>Gammaproteobacter</i> .
Люцзін Хуан, 2021 [24]	«Кореляція між кишковою мікробіотою пацієнок з ендометріозом, цервікальним слизом і мікробіомом перитонеальної рідини»	Мікробіом 21 пацієнтки з ендометріозом і 20 контрольних секвенували за допомогою 16s рРНК з калу, цервікального слизу та перитонеальної рідини.	Пацієнти з ендометріозом мають різні мікробні спільноти, особливо в калі та перитонеальній рідині. Десять таксонів, включаючи <i>Clostridium Clostridiales</i> , <i>Lachnospiraceae Ruminococcus</i> і <i>Ruminococcaceae Ruminococcus</i> , значно зменшилися у фекальній мікробіоті пацієнтів порівняно з контрольною групою, тоді як два таксони, включаючи <i>Eggerthella lenta</i> та <i>Eubacterium dolichum</i> , були значно збагачені.

Зміни кишкового мікробіому у жінок з ММ.

Згідно з останніми дослідженнями Мао та ін. [25], жінки з ММ показали зменшення мікробного розмаїття кишківника, ніж контрольна група. Вони виявили, що різні типи бактерій, включаючи Firmicutes, Proteobacteria, Actinobacteria та Verrucomicrobia, зазнали значних змін у пацієнтів з міомою. Ці результати вказують на можливий зв'язок між дисбактеріозом кишечника та потенційним розвитком ММ. У дослідженні типу «випадок-контроль» досліджували вплив трансабдомінальної гістеректомії на кишкову флору та варіації фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), естрадіолу (E2) і антимюллерова гормону (АМГ) у пацієнтів з ММ [25]. Дослідження показало, що трансабдомінальна гістеректомія змінила функцію яєчників, що призвело до зниження E2 і АМГ і підвищення рівня ФСГ. Зниження рівня естрогену спричинило зміни у складі кишкового мікробіому, що проявилось збільшенням кількості Proteobacteria та Firmicutes при одночасному зменшенні Bacteroidetes [26].

У цій взаємодії можуть бути активні численні механізми (рис. 1). Незбалансоване харчування та статеві гормони визнані двома основними факторами ризику ММ. Шкідливі харчові звички можуть призвести до дисбактеріозу в кишечнику. Мікробіота кишечника також може впливати на рівень статевих гормонів в результаті взаємодії з імунною системою, хронічного запалення та його метаболітів [27].

Дисбактеріоз кишечника призводить до зміненого мікробіому, що запускає наступні механізми:

- перешкоджає функціонуванню естроболома та призводить до гіперестрогенного стану, що призводить до міоми матки,
- змінює рівні кишкових метаболітів, таких як коротколанцюгові жирні кислоти (SCFA), що викликає порушення імунної регуляції і викликає запалення, а також призводить до гіперестрогенного стану,
- перешкоджає проникності кишечника, що призводить до негерметичної кишки та ендотоксемії, що може порушити регуляцію імунної функції

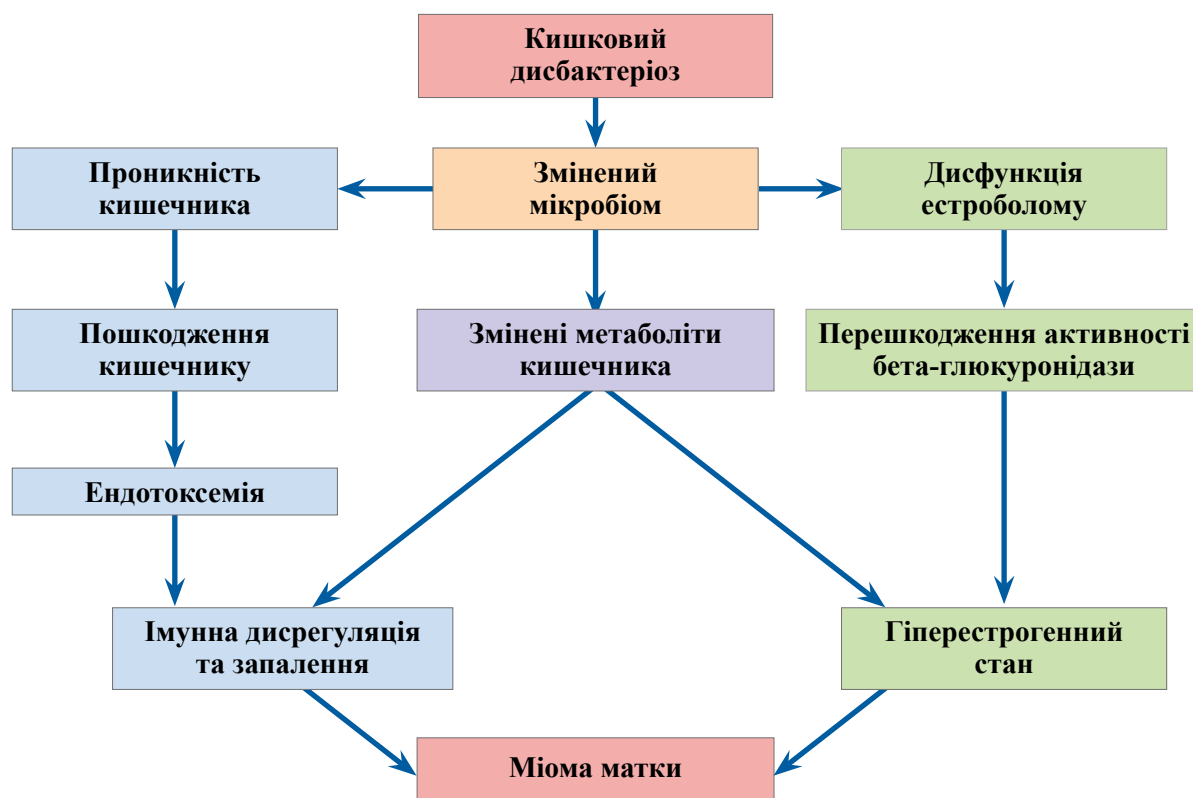


Рис. 1. Механізми, які зв'язують дисбактеріоз кишечника та розвиток міоми матки.

Естроболоми та ендоболоми

Естроболом – група бактерій, яка включає численні види, включаючи *Eubacterium lentum*, *Bacteroides* sp., *Bifidobacterium* sp., *Streptococcus* sp., тощо, які можуть модифікувати та метаболізувати естроген, складають мікробіом кишечника людини.

Ендоболом – це сукупність генів і шляхів мікробіоти кишечника, які беруть участь у метаболізмі стероїдних гормонів і хімічних речовин, що порушують роботу ендокринної системи (EDC) [28].

Після печінкової глюкуронізації з жовчю в кишковий тракт виділяється багато метаболітів, стероїдних гормонів і ксенобіотиків. Кишкові бактеріальні β -глюкуронідази допомагають елімінувати глюкуронову кислоту з кон'югованих субстратів (декон'югація) і стимулюють реабсорбцію відповідних агліконів у кишково-печінкову циркуляцію. Єдиний біологічно активний естроген є вільною, незв'язаною формою. Більшість кон'югованого естрогену зв'язується глікопротеїном, що виробляється печінкою, який називається глобуліном, що зв'язує статеві гормони (SHBG).

Кишкові бактерії здатні впливати на активність генів, залучених у процес метаболізму естрогену. Кишкова паличка, види *Bacteroides* і *Clostridium perfringens* є прикладами видів бактерій, знайдених в естроболомі, які мають фермент β -глюкуронідазу (GUS), який розщеплює кон'юговані естрогени, розщеплюючи глюкуронову кислоту та вивільняючи естрогени, які потім повторно всмоктуються в кровотік і багаторазово циркулюють через кишково-печінкову систему [29].

Варіації мікробного різноманіття кишечника пов'язані з варіаціями метаболізму та рівня естрогену. За даними Гедерта та його колег, нещодавно діагностовані пацієнтки з раком молочної залози в постменопаузі мали менш різноманітний мікробіом. Однак пацієнти також повідомили про вищі рівні естрогену в сечі, ніж у контрольній групі, що не було пов'язано з різноманітністю мікробіоти [30].

Порушення імунної регуляції та запалення, викликані кишковим дисбактеріозом

Постійні зв'язки між кишковою мікробіотою, вродженою та адаптивною імунною системою господаря мають важливе значення для підтримки кишкового гомеостазу та запобігання запаленню. Численні види кишкових мікробів розщеплюють білки та складні вуглеводи з утворенням широкого спектру метаболітів, які беруть участь у взаємодії між імунними клітинами та кишковим епітелієм. Крім того, ці метаболіти мають протизапальні та імуномодулюючі властивості, виробляють вітаміни, пригнічують і активують певні відповіді імунної системи, а також підтримують цілісність стінки кишечника, підтримуючи епітелій кишечника. Окремі функції, згадані вище, можуть порушуватися в дисбіотичному стані, що потім може сприяти виникненню запальних та аутоімунних захворювань [31].

Було припущено, що на розвиток ММ впливає постійно активна запальна імунна система. Було виявлено численні зв'язки між підвищеною поширеністю поліморфізму гена медіатора запалення ММ, включаючи інтерлейкін (IL)-1, IL-4, фактор некрозу пухлин (TNF), IL-6, IL-10. Нещодавнє дослідження в китайській популяції виявило, що порівняно зі здоровими пацієнтами з контрольної групи пацієнти з ММ мали значно вищі рівні циркулюючих CD4+CD8+ Т-клітин, регуляторних Т-клітин (CD4+) і Т-хелперних клітин (Tfh) і нижчі рівні природних кілерів (NK) і дельта-гамма Т-клітин (CD4, CD8).

Метаболізм коротколанцюгових жирних кислот (SCFA)

Найбільш поширеними SCFA є ацетат (C2), пропіонат (C3) і бутират (C4), які є карбоновими кислотами з аліфатичними хвостами з 1-6 атомів вуглецю, що утворюються в результаті анаеробної ферментації харчових волокон (DF) в товстій кишці [33]. Грампозитивні Firmicutes і грамнегативні Bacteroidetes є двома типами, які найчастіше зустрічаються в кишечнику. Бактероїди здебільшого утворюють бутират і ацетат. Хоча бутират також може виникати в результаті метаболізму органічних кислот і амінокислот, гліколіз є основним джерелом синтезу бутирату та пропіонату в кишечнику. Ацетат, який міститься в кишечнику людини, також виробляється з

ацетил-КоА, який утворюється шляхом гліколізу, і він може бути перетворений у бутират за допомогою ферменту бутирил-КоА: ацетил-КоА трансферази. Ці SCFAs можуть виводитися з фекаліями або можуть повторно всмоктуватися в кишечнику. Реабсорбована SCFA може брати участь у ряді фізіологічних функцій. Бутират служить основним джерелом енергії для колоноцитів, допомагає підтримувати кишковий бар'єр і запобігає надходженню потужних запальних сигналів. SCFA у слизовій оболонці кишечника індукуює внутрішньоклітинні або позаклітинні процеси, які позитивно впливають на імунні клітини та епітеліальні клітини кишечника. SCFA може пасивно дифундувати через клітинну мембрану. Крім того, SCFAs впливають на периферичні імунологічні відповіді, індукуючи диференціювання Т-регуляторних клітин. Останні дослідження визначили фекальні SCFA як корисний, надійний і неінвазивний біомаркер для розладів, пов'язаних з кишковою мікробіотою, таких як запальне захворювання кишечника. Порушення синтезу жирних кислот запобігає вивільненню гормону росту і статевих гормонів, крім перетворення статевих гормонів. Згідно з Docanto et al. йде порушення перетворення андрогену в естроген. Порушена (дисбактеріоз) і нездорова флора кишечника може вплинути на концентрацію SCFAs.

Кишкова проникність і метаболізм ліпополісахаридів

Численні гастроінтестинальні та екстрагастроінтестинальні захворювання були пов'язані з підвищеною кишковою проникністю. Початкова лінія захисту клітинного обхідного шляху, щільні з'єднання слизової оболонки кишечника знаходяться у верхній частині та на краю клітинних мембран слизової оболонки та регулюють отвори міжклітинних шляхів. Міжклітинні щільні з'єднання можуть втратити свою форму та функцію в патологічних умовах, таких як окислювальний стрес або запальне пошкодження. Відповідно до досліджень, підвищується проникність кишечника, а щільні з'єднання розпадаються в результаті дії запальних цитокінів TNF- α та INF- γ .

Бактеріальні ендотоксини, також звані ліпополісахаридами (ЛПС), є особливою частиною клітинної стінки грамнегативних бактерій. Кишечник людини містить грамнегативні бактерії під назвою *Bacteroides* і *Escherichia*. ЛПС можуть приєднуватися до Toll-подібного рецептора 4 (TLR4) імунних клітин після потрапляння в кров, передаючи LPS-зв'язуючий білок (LBP), CD14 і фактор диференціювання кісткового мозку (MD-2). Це може сприяти експресії TNF- α , IL-6 та інших молекул, які можуть індукувати запалення. За нормальних умов ЛПС не можуть проникнути в епітелій кишечника і не сприяють втраті епітеліальних клітин кишечника на цих фізіологічно значущих рівнях, але вони впливають на контроль білків щільного з'єднання. Кишечник з дисбіозом змінює кишкову проникність, а дефектні білки щільного з'єднання дозволяють ЛПС проникати в кров. Ця ендотоксемія може спричинити численні метаболічні та запальні розлади [34].

Зміни способу життя для лікування ММ та здорового кишечника

Дієтичні звички та харчові продукти можуть впливати на ймовірність розвитку ММ у людини, а також на здоров'я кишечника. Дійсно, деякі порушення, пов'язані з гормонами, можуть посилюватися забрудненнями, що є в харчових продуктах, зокрема, у фруктах, овочах та рибі. Вживання фруктів і овочів має профілактичний вплив на етіологію міоми у жінок у пременопаузі. Відповідно до китайського дослідження типу випадок-контроль, зразки сечі та крові пацієнтів із міомою мали вищі концентрації фенольних естрогенів (бісфенолу, нонілфенолу та октилфенолу), ніж у контрольній групі [35]. Дослідження Endometriosis (ENDO): Natural history, diagnosis, and outcomes показало взаємозв'язок між діагностикою ММ і підвищеними рівнями кадмію та свинцю в крові, а також рівнями кобальту в сечі, додатково демонструючи роль цих мікроелементів у зростанні міоми [36]. Високі рівні цих елементів в організмі можуть бути наслідком як зовнішніх факторів, так і токсичних рівнів в їжі, що впливає на загальний стан здоров'я та може бути пов'язано з певними захворюваннями, включаючи міому матки.

Дієта є важливим модифікованим елементом, який може змінити кишкову флору, хоча ці зміни тимчасові. Забруднювачі харчових продуктів і недостатнє споживання фруктів, овочів і вітаміну D є одними з цих факторів [35].

Вітамін D є життєво важливою поживною речовиною, яка має вирішальне значення для здоров'я людини. Три суттєві дослідження показали, що рівні вітаміну D у сироватках пацієнтів з міомою значно нижчі. Останні дослідження вказують на те, що зміни в рівні або експозиції вітаміну D можуть впливати на склад мікробіоти кишечника [37]. Згідно з дослідженням Parul Sing et al. [37], лікування вітаміном D значно збільшило мікробіоту кишечника у здорових жінок з дефіцитом вітаміну D. Цей зсув був особливо помітним, оскільки співвідношення Bacteroidetes до Firmicutes збільшувалося. Здорові люди з вищим зареєстрованим споживанням вітаміну D мали нижчі рівні Haemophilus (тип: Proteobacteria), Veillonella (тип: Firmicutes) і Prevotella в калі.

Згідно з дослідженням на тваринних моделях, західна дієта має шкідливий вплив на рівні SCFA. Споживання достатньої кількості ферментованих харчових волокон, або SCFA, виявляється клінічно корисним для збереження здорової мікробної флори. Як дієта, так і бактеріальне середовище можуть впливати на активність β-глюкуронідази в кишечнику. Показано, що дієти з високим вмістом жиру або білка підвищують активність β-глюкуронідази у здорових дорослих, хоча споживання клітковини призводить до зниження активності [38].

Встановлено, що жінки, які регулярно займаються спортом і мають низький ІМТ, мають менший шанс розвитку міоми. У дослідженні He та ін., ризик міоми був нижчим у жінок із помірною професійною інтенсивністю. Люди з ожирінням мають більший вихідний рівень співвідношення Firmicutes до Bacteroidetes, а зменшення споживання калорій призводить до нижчого співвідношення Firmicutes до Bacteroidetes [39].

Хронічний стрес корелює з міомою. Хоча між високим рівнем стресу та міомою у темно-

шкірих жінок був помірний зв'язок, білі жінки з низьким або помірним рівнем стресу мали більшу поширеність ММ, ніж ті, у кого стресу не було. Це також може впливати на моторику товстої кишки та змінювати різноманіття кишкового мікробіому та його функції шляхом зменшення кількості комменсальних видів Lactobacillus. Посилення запалення, яке зазвичай виникає під час стресу та депресії, сприяє росту шкідливих бактерій, що сприяє дисбактеріозу та негерметичному кишечнику [40].

Пробіотики та пребіотики для здоров'я кишечника

Пробіотики являють собою корисні активні бактерії, які колонізують кишечник людини та змінюють її флору в певних ділянках. Недавнє дослідження показало, що пробіотики відіграють ключову роль у підтримці здорової кишкової мікробіоти, сприяючи зміцненню захисного бар'єра слизової оболонки кишечника та посиленню імунної відповіді. Вони запобігають розмноженню патогенних мікроорганізмів [41]. Пробіотики виконують позитивну роль в організмі людини і мають особливий регуляторний вплив на мікроекологію кишечника. Коли пробіотики вводили тваринам із ожирінням, було виявлено, що кількість Firmicutes у кишкковій флорі зменшилася, а Actinobacteria — збільшилася. Дисбактеріоз кишкової флори у мишей можна лікувати пробіотиками для зменшення запальних реакцій. Позитивно впливаючи на різні метаболічні шляхи, було показано, що пробіотики мають потенційний вплив на метаболічні розлади.

Незасвоювані олігосахариди, відомі як пребіотики, описуються як «селективно ферментовані речовини, які створюють специфічні зміни як у складі, так і/або в активності гастро-інтестинальної мікробіоти, що приносить користь здоров'ю господаря». Дослідження показали, що пребіотики сприяють активнішій мікробній ферментації, зменшують відчуття голоду та уповільнюють засвоєння глюкози після прийому їжі.

Висновки

Останні дані висвітлюють зв'язок між дисбактеріозом кишечника, міомою матки та іншими гінекологічними захворюваннями зі

схожою патофізіологією. Наше дослідження показало, що взаємозв'язок між естрогеном і дисбактеріозом кишкової мікробіоти може виступати тригерним фактором у розвитку міоми матки. Також було проаналізовано ефективність пробіотичної та пребіотичної терапії, що впливає на стан кишкової флори.

Перспективи подальших досліджень.

Проведення додаткових досліджень у цій представленій області має інтригуючу перспективу визначення нових цілей для лікування та профілактики міоми матки.

Фінансування

Дане дослідження не отримало зовнішнього фінансування

Конфлікт інтересів

Відсутній конфлікт інтересів.

Згода на публікацію

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

ORCID ID та внесок авторів

[0000-0001-7265-4829](https://orcid.org/0000-0001-7265-4829) (A, F) Oksana

Korchynska

[0000-0001-9423-5553](https://orcid.org/0000-0001-9423-5553) (D) Tetiana Shumilina

[0000-0001-7960-6168](https://orcid.org/0000-0001-7960-6168) (C) Andrascikova

Stefania

[0000-0003-0964-5748](https://orcid.org/0000-0003-0964-5748) (E) Zultakova Sylvia

[0000-0002-1747-1429](https://orcid.org/0000-0002-1747-1429) (B) Schlosserova

Alena

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

1. Giuliani E, As-Sanie S, Marsh EE. Epidemiology and management of uterine fibroids. Int J Gynaecol Obstet. 2020;149(1):3–9. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13102>
2. Lancaster D, Kopp Kallner H, Hale G, Wood B, Ashcroft L, Driscoll H. Development of a brief menstrual quality of life measure for women with heavy menstrual bleeding. BMC Womens Health. 2023;23(1):105. <https://doi.org/10.1186/s12905-023-02235-0>
3. Vafaei S, Ciebia M, Omran MM, Ghasroldasht MM, Yang Q, Leake T, et al. Evidence-Based Approach for Secondary Prevention of Uterine Fibroids (The ESCAPE Approach). Int J Mol Sci. 2023;24(21):15972. <https://doi.org/10.3390/ijms242115972>
4. Yuk JS, Yoon SH. Relationship between myomectomy and risk of osteoporosis or fracture: A population-based cohort study. PLoS One. 2023;18(11):e0294405. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0294405>
5. Ciebia M, Łoziński T. The role of magnetic resonance-guided focused ultrasound in fertility-sparing treatment of uterine fibroids-current perspectives. Ecancermedicinescience. 2020;14:1034. <https://doi.org/10.3332/ecancer.2020.1034>
6. Vafaei S, Alkhraiti S, Yang Q, Ali M, Al-Hendy A. Empowering Strategies for Lifestyle Interventions, Diet Modifications, and Environmental Practices for Uterine Fibroid Prevention; Unveiling the LIFE UP Awareness. Nutrients. 2024;16(6):807. <https://doi.org/10.3390/nu16060807>
7. El Sabeh M, Borahay MA. The Future of Uterine Fibroid Management: a More Preventive and Personalized Paradigm. Reprod Sci. 2021;28(11):3285–8. <https://doi.org/10.1007/s43032-021-00618-y>
8. Dye CK, Wu H, VanNoy B, Calluori S, Marfori CQ, Baccarelli AA, et al. Psychosocial Stress and MicroRNA Expression Profiles in Myometrial Tissue of Women Undergoing Surgical Treatment for Uterine Fibroids. Reprod Sci. 2024. <https://doi.org/10.1007/s43032-024-01482-2>
9. Bhat AS, Singh NA, Rymbai E, Birendra S, Jayaram S, Selvaraj D. Importance of Fibrosis in the Pathogenesis of Uterine Leiomyoma and the Promising Anti-fibrotic Effects of Dipeptidyl Peptidase-4 and Fibroblast Activation Protein Inhibitors in the Treatment of Uterine Leiomyoma. Reprod Sci. 2023;30(5):1383–98. <https://doi.org/10.1007/s43032-022-01064-0>
10. Wong JY, Gold EB, Johnson WO, Lee JS. Circulating Sex Hormones and Risk of Uterine Fibroids: Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). J Clin Endocrinol Metab. 2016;101(1):123–30. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2935>
11. Borahay MA, Asoglu MR, Mas A, Adam S, Kilic GS, Al-Hendy A. Estrogen Receptors and Signaling in Fibroids: Role in Pathobiology and Therapeutic Implications. Reprod Sci. 2017;24(9):1235–44. <https://doi.org/10.1177/1933719116678686>
12. Yurtdaş G, Akdevelioğlu Y. A New Approach to Polycystic Ovary Syndrome: The Gut Microbiota. J Am Coll Nutr. 2020;39(4):371–82. <https://doi.org/10.1080/07315724.2019.1657515>

13. Sędzikowska A, Szablewski L. Human Gut Microbiota in Health and Selected Cancers. *Int J Mol Sci.* 2021;22(24):13440. <https://doi.org/10.3390/ijms222413440>
14. Behary J, Amorim N, Jiang XT, Raposo A, Gong L, McGovern E, et al. Gut microbiota impact on the peripheral immune response in non-alcoholic fatty liver disease related hepatocellular carcinoma. *Nat Commun.* 2021;12(1):187. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-20422-7>
15. Durack J, Lynch SV. The gut microbiome: Relationships with disease and opportunities for therapy. *J Exp Med.* 2019;216(1):20–40. <https://doi.org/10.1084/jem.20180448>
16. Mouries J, Brescia P, Silvestri A, Spadoni I, Sorribas M, Wiest R, et al. Microbiota-driven gut vascular barrier disruption is a prerequisite for non-alcoholic steatohepatitis development. *J Hepatol.* 2019;71(6):1216–22. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.08.005>
17. Vemuri R, Gundamaraju R, Shastri MD, Shukla SD, Kalpurath K, Ball M, et al. Gut Microbial Changes, Interactions, and Their Implications on Human Lifecycle: An Ageing Perspective. *Biomed Res Int.* 2018;2018:4178607. <https://doi.org/10.1155/2018/4178607>
18. Zhao H, Chen J, Li X, Sun Q, Qin P, Wang Q. Compositional and functional features of the female premenopausal and postmenopausal gut microbiota. *FEBS Lett.* 2019;593(18):2655–64. <https://doi.org/10.1002/1873-3468.13527>
19. Hills RD Jr, Pontefract BA, Mishcon HR, Black CA, Sutton SC, Theberge CR. Gut Microbiome: Profound Implications for Diet and Disease. *Nutrients.* 2019;11(7):1613. <https://doi.org/10.3390/nu11071613>
20. Xu R, Tan C, He Y, Wu Q, Wang H, Yin J. Dysbiosis of Gut Microbiota and Short-Chain Fatty Acids in Encephalitis: A Chinese Pilot Study. *Front Immunol.* 2020;11:1994. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01994>
21. Pellicano R, Ianiro G, Fagoonee S, Settanni CR, Gasbarrini A. Extragastric diseases and *Helicobacter pylori*. *Helicobacter.* 2020;25 Suppl 1:e12741. <https://doi.org/10.1111/hel.12741>
22. Liu R, Zhang C, Shi Y, Zhang F, Li L, Wang X, et al. Dysbiosis of gut microbiota associated with clinical parameters in polycystic ovary syndrome. *Front Microbiol.* 2017;8:324. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.00324>
23. Svensson A, Brunkwall L, Roth B, Orho-Melander M, Ohlsson B. Associations between endometriosis and gut microbiota. *Reprod Sci.* 2021;28(8):2367–77. <https://doi.org/10.1007/s43032-021-00506-5>
24. Huang L, Liu B, Liu Z, Feng W, Liu M, Wang Y, et al. Gut microbiota exceeds cervical microbiota for early diagnosis of endometriosis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;11:788836. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.788836>
25. Mao X, Peng X, Pan Q, Zhao X, Yu Z, Xu D. Uterine fibroid patients reveal alterations in the gut microbiome. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;12:863594. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.863594>
26. Yang Q, Ciebiera M, Bariani MV, Ali M, Elkafas H, Boyer TG, et al. Comprehensive review of uterine fibroids: developmental origin, pathogenesis, and treatment. *Endocr Rev.* 2022;43(4):678–719. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnab039>
27. He S, Li H, Yu Z, Zhang F, Liang S, Liu H, et al. The gut microbiome and sex hormone-related diseases. *Front Microbiol.* 2021;12:711137. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.711137>
28. Aguilera M, Gálvez-Ontiveros Y, Rivas A. Endobolome, a new concept for determining the influence of microbiota disrupting chemicals (MDC) in relation to specific endocrine pathogenesis. *Front Microbiol.* 2020;11:578007. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.578007>
29. Sui Y, Wu J, Chen J. The role of gut microbial β -glucuronidase in estrogen reactivation and breast cancer. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:631552. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.631552>
30. Goedert JJ, Hua X, Bielecka A, Okayasu I, Milne GL, Jones GS, et al. Postmenopausal breast cancer and oestrogen associations with the IgA-coated and IgA-noncoated faecal microbiota. *Br J Cancer.* 2018;118(4):471–9. <https://doi.org/10.1038/bjc.2017.435>
31. Al Bander Z, Nitert MD, Mousa A, Naderpoor N. The gut microbiota and inflammation: an overview. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(20):7618. <https://doi.org/10.3390/ijerph17207618>
32. Liu P, Wang Y, Yang G, Zhang Q, Meng L, Xin Y, et al. The role of short-chain fatty acids in intestinal barrier function, inflammation, oxidative stress, and colonic carcinogenesis. *Pharmacol Res.* 2021;165:105420. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105420>
33. Parada Venegas D, De la Fuente MK, Landskron G, González MJ, Quera R, Dijkstra G, et al. Short-chain fatty acids (SCFAs)-mediated gut epithelial and immune regulation and its relevance for inflammatory bowel diseases. *Front Immunol.* 2019;10:277. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00277>
34. Kunasegaran T, Balasubramaniam VRMT, Thirunavuk Arasoo VJ, Palanisamy UD, Tan YK, Ramadas A. Diet, lifestyle and gut microbiota composition among Malaysian women with gestational diabetes mellitus: a prospective cohort study. *Sci Rep.* 2024;14(1):6891. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-57627-5>
35. Tinelli A, Vinciguerra M, Malvasi A, Andjić M, Babović I, Sparić R. Uterine fibroids and diet. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(3):1066. <https://doi.org/10.3390/ijerph18031066>

36. Elmassry MM, Kim S, Busby B. Predicting drug-metagenome interactions: variation in the microbial β -glucuronidase level in the human gut metagenomes. PLoS One. 2021;16(1):e0244876. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0244876>
37. Singh P, Rawat A, Alwakeel M, Sharif E, Al Khodor S. The potential role of vitamin D supplementation as a gut microbiota modifier in healthy individuals. Sci Rep. 2020;10(1):21641. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77806-4>
38. Carretta MD, Quiroga J, López R, Hidalgo MA, Burgos RA. Participation of short-chain fatty acids and their receptors in gut inflammation and colon cancer. Front Physiol. 2021;12:662739. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.662739>
39. Vafaei S, Alkhrait S, Yang Q, Ali M, Al-Hendy A. Empowering strategies for lifestyle interventions, diet modifications, and environmental practices for uterine fibroid prevention; unveiling the LIFE UP awareness. Nutrients. 2024;16(6):807. <https://doi.org/10.3390/nu16060807>
40. Slack J, Noh HI, Ledbetter L, Albrecht TA. The association between the gut microbiome and fatigue in individuals living with cancer: a systematic review. Support Care Cancer. 2024;32(4):267. <https://doi.org/10.1007/s00520-024-08468-5>
41. Wang X, Zhang P, Zhang X. Probiotics regulate gut microbiota: an effective method to improve immunity. Molecules. 2021;26(19):6076. <https://doi.org/10.3390/molecules26196076>

The mutual influence of gut microbiota and uterine leiomyoma

Tetiana Shumilina^{1,2}, Oksana Korchynska¹, Stefania Andrascikova³, Sylvia Zultakova³, Alena Schlosserova³

¹ Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine

² Municipal Non-Profit Enterprise Beregovo Hospital named after Bertolon Linner

³ Preshov University, Preshov, Slovakia

Corresponding Author:

Tetiana Shumilina

tetyana2001t@gmail.com

Abstract: uterine fibroids are one of the most common gynecological diseases among women of reproductive age. Intestinal dysbiosis is also becoming an increasingly studied aspect of medicine due to its connection with various health disorders, including gynecological diseases, gaining more significance. According to recent studies, changes in the gut microbiota may play an important role in the pathogenesis of uterine fibroids. The relationship between the development of fibroids and the state of the gut microbiota is mediated through mechanisms such as estrogen regulation, inflammatory responses, and changes in the metabolism of microorganisms. In particular, alterations in the composition of the gut flora, such as a decrease in microbiota diversity, can affect estrogen levels and contribute to the development of fibroids. The aim of this study is to investigate the relationship between the state of the gut microbiota and the development of uterine fibroids, as well as the potential for correcting the microbiota to reduce the risk of this pathology. Methods and materials: A bibliographic analysis of scientific sources, content analysis of literature, a comparative approach, and a synthetic research method were used. Semantic grouping of data on the impact of the gut microbiome on the development of uterine fibroids was performed. Results: It was found that the main components of the gut microbiota are bacteria of the Firmicutes and Bacteroidetes types, which constitute almost 90% of the gut flora. In women with uterine fibroids, there is an increased proportion of Proteobacteria and Firmicutes, with a simultaneous decrease in Bacteroidetes. Changes in the microbiota composition can be associated with various factors such as age, diet, antibiotic use, and genetic traits. After a hysterectomy, hormonal changes occur, leading to a decrease in estradiol and anti-Müllerian hormone levels, as well as an increase in follicle-stimulating hormone levels.

The reduction in estrogen levels leads to changes in the composition of the gut microbiota. Studies also show that the use of antibiotics can negatively affect microbiota diversity and stimulate the growth of pathogenic bacteria, which increases the risk of gynecological diseases, including uterine fibroids. An important component for maintaining healthy gut flora is probiotics, which help preserve the microbiota balance and strengthen the intestinal mucosal barrier. Prebiotics, in turn, improve glucose metabolism and reduce appetite, which may also influence women's health, particularly in reducing the risk of uterine fibroids. Conclusions: Disturbances in the gut microbiome may be one of the triggering mechanisms in the development of uterine fibroids through its impact on estrogen levels and inflammatory processes. Correcting the microbiota through diet, probiotic, and prebiotic therapy could be a promising approach for the prevention and treatment of this disease. This opens new opportunities for improving women's reproductive health and developing new therapeutic strategies.

Key words: [estradiol](#); [gastrointestinal microbiome](#); [lipopolysaccharides](#); [leiomyoma](#); [dysbiosis](#); [probiotics](#).



Copyright: © 2025 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: 615.825-057.36:615.477.21:004.946
[https://doi.org/10.32345/USMYJ.2\(154\).2025.270-278](https://doi.org/10.32345/USMYJ.2(154).2025.270-278)

Received: December 22, 2024
Accepted: February 28, 2025

The use of innovative means and methods of rehabilitation intervention for upper limb injuries in military personnel (literature review)

Iryna Semeniuk¹, Yuliya Antonova-Rafi²

¹ Master's student of the Department of Biosafety and Human Health, specialty 227 "Physical Therapy", National Technical University of Ukraine "Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute", Kyiv, Ukraine

² Candidate of Technical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Biosafety and Human Health, National Technical University of Ukraine "Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute", Kyiv, Ukraine; Senior Research Fellow, E. O. Paton Electric Welding Institute of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Corresponding Author:

Iryna Semeniuk

irunka1516@gmail.com

***Abstract:** the article outlines the characteristics of upper limb injuries in military personnel caused by gunshot and shrapnel wounds, fractures, neuropathies, and soft tissue injuries. Special attention is given to innovative rehabilitation approaches that promote the recovery of mobility, coordination, and limb functionality. The effectiveness of modern developments and methodologies in robotics and virtual reality for upper limb rehabilitation, as presented in scientific literature from 2021 to 2024, is analyzed concerning various types of injuries and recovery periods. These technologies demonstrate high potential in physical therapy by ensuring controlled and repetitive movements to activate muscle memory, stimulating sensorimotor functions, and creating a motivational environment. The necessity for further research is substantiated to confirm their clinical significance and long-term effectiveness. The summarized comparative information will serve as a valuable tool for physical therapists in selecting the most optimal innovative means and methods, as well as in developing more effective individualized rehabilitation programs for military personnel with upper limb injuries.*

Key words: [Evidence-Based Medicine](#); [Military Personnel](#); [Physical Therapy](#); [Quality of Life](#); [Rehabilitation](#); recovery, robotic systems, upper limb injuries, vr, innovative methods, innovative tools.

Introduction

Upper limb injuries are one of the most common issues among military personnel, who endure significant physical strain, especially in combat conditions. Such injuries can significantly impact the combat readiness and effectiveness of the Armed Forces of Ukraine. They range from fractures and soft tissue injuries to severe cases requiring amputation [1].

Statistics indicate that approximately 25,7–42% of all injuries sustained during combat involve arm and shoulder injuries. Compared to other body parts, these areas are less protected, often resulting in temporary or permanent disability [1,2]. The most frequently encountered injuries include fractures, dislocations, and muscle tears. Their complications involve delayed consolidation of upper limb long bone

fractures and the development of post-traumatic and post-immobilization contractures [1].

Practical specialists emphasize the undeniable impact of upper limb injuries on quality of life and functionality, as they limit the ability to perform daily tasks and professional duties. Therefore, they highlight that physical therapy (PT) in such cases aims not only to restore mobility and strength in the affected limb but also to reintegrate the servicemember into full-fledged life and military service [2].

An analysis of recent research by Ukrainian and international experts on rehabilitation recovery issues demonstrates that PT for these patients remains highly relevant. Existing comprehensive programs require new approaches, particularly the use of innovative technologies such as virtual reality and robotic therapy.

Aim

To characterize the structural and functional changes in upper limb injuries among military personnel, analyze the effectiveness of applying advanced rehabilitation technologies based on robotics and virtual reality (VR), and summarize information on their practical application in the recovery treatment of these patients.

Materials and Methods

A literature review was conducted using scientometric databases such as the Cochrane Library, PEDro, Google Scholar, PubMed, Oxford Academic, SpringerLink, and MDPI, as well as specialized Ukrainian medical journals. Publications from 2021 to 2024 were selected. The search included articles containing information on upper limb injuries, the use of robotic and VR therapy in PT, and their effectiveness, confirmed by clear functional recovery outcome criteria. Due to the limited number of studies involving military personnel, data from research on stroke rehabilitation and orthopedic conditions were also considered. Given the similarity in the clinical presentation of upper limb injuries, these findings can be extrapolated to military personnel, taking into account the individual characteristics of their trauma, physical and psychological condition, and the specific demands of military service. The collected information allowed for a comparative analysis of the potential use of

robotic therapy and virtual reality technologies for specific impairments and at various stages of rehabilitation. Conclusions were drawn regarding their evidence-based effectiveness and the necessity for further research.

Review and Discussion

Combat-related upper limb injuries include gunshot and shrapnel wounds, bone fractures, amputations, neuropathies, arterial and venous injuries, as well as damage to soft tissues and the ligamentous apparatus. Military personnel may also sustain injuries not directly related to combat operations [3].

The main causes of combat-related upper limb injuries are mine-shrapnel, mine-explosive, and gunshot wounds [4]. They are characterized by multiplicity, varying depth, and wound surface area [5,6]. Mechanical injuries of the upper limbs in military personnel (mainly fractures and dislocations) result from impacts and compression by heavy objects, falls from heights, or movement across uneven terrain. Intense physical exertion during training or combat leads to ligament and muscle sprains [1].

A characteristic feature of combat trauma is the presence of combined complex polystructural wounds, where both soft tissues and bones are damaged, often accompanied by joint, vascular, and nerve destruction [7]. The high frequency of infectious-inflammatory complications exacerbates the injury course and necessitates long-term treatment and rehabilitation.

A primary injury in combat trauma is compartment syndrome, which arises due to increased pressure in muscle compartments. It is common in fractures and complex injuries. Neurotraumatic lesions of peripheral nerves, frequently observed in blast injuries, result in loss of sensation, motor dysfunction, and chronic pain. Vascular injuries contribute to serious ischemic complications, including contractures or even amputations. Combat-related upper limb injuries often involve open fractures, requiring multiple surgical interventions for bone stabilization and subsequent prolonged physical therapy [1].

The rehabilitation of military personnel with upper limb injuries is particularly important due to the complex anatomical structure of these

body parts, as they play a crucial role in military tasks, including weapon handling and executing complex technical and tactical operations [7].

The development of individualized PT programs should consider the affected upper limb segments, the number of injuries, and the severity of damage. Rehabilitation should engage the entire upper limb, while focusing specifically on the injured structures. Even an uninjured joint is prone to pathological changes due to inactivity, so controlled loading of the entire limb improves functional outcomes and shortens the rehabilitation period [8].

Rehabilitation for upper limb injuries and wounds is crucial, as its key objectives are restoring functionality – mobility, strength, and coordination – to facilitate daily activities and return to professional duties; reducing pain and swelling to accelerate recovery; preventing complications such as contractures, muscle atrophy, and chronic pain; providing psychological support and motivation to help military personnel cope with stress and trauma-related depression; and improving overall quality of life [3].

The restoration of motor functions and reintegration of wounded personnel into professional duties depends on several key factors: the type of injury, the effectiveness of treatment, and the successful application of rehabilitation interventions. Physical therapy should begin with an assessment of the patient's needs [9]. To achieve its goals, it is advisable to use not only traditional but also innovative rehabilitation tools and methods [8]. Rehabilitation technologies are rapidly evolving, opening up new possibilities for robotic therapy and virtual reality (VR) in PT.

Understanding the correct application of robotics in medicine can enhance treatment methods, making them more individualized and effective [10].

Robotic therapy, particularly involving exoskeletons and end-effector devices, is promising in post-stroke rehabilitation. The effectiveness of these devices in restoring upper limb functions varies in real clinical practice, defining their specific applications. These technologies are recommended as an

adjunct to standard rehabilitation programs. Calabrò R.S. et al. studied the effectiveness of Armeo Power and Armeo Spring exoskeletons compared to InMotion 2, Armotion, Motore, and ReoGo end-effector devices. After completing the rehabilitation course, both groups showed significant improvement in upper limb functional status. In the exoskeleton group, the mean FMA-UE score increased by 11 points (60% improvement). In the end-effector group, the mean FMA-UE score increased by 7 points (30% improvement). In both groups, $p < 0.0001$, indicating strong clinical significance. These findings suggest that exoskeletons are preferable in the acute phase for patients with severe impairments, as they provide greater support and enable more complex movements. Meanwhile, end-effector devices, which focus on precise and functional movements, are more suitable in the chronic phase for patients with residual motor impairments. This study highlights the need for further research on the long-term effects of these two innovative technologies and the personalization of their application in rehabilitation programs [10].

Tseng K.C. et al. studied modern approaches to the use of portable robotic devices in PT. The results of the analysis of various recovery parameters, such as mobility, muscle strength, and functional independence, indicate that their use contributes to a significant improvement in motor functions, especially in post-stroke patients with moderate motor impairments. According to the FMA scale, an increase of 0,696 standard deviation was recorded compared to those who underwent only traditional therapy, reflecting a significant clinical effect. Among the advantages of portable devices are repetitive and intensive tasks, convenience for outpatient and home rehabilitation, and compactness. At the same time, their effectiveness may vary depending on the nature and severity of the disease, as well as the overall physical condition of the patient. The combination of such portable devices with network communication technologies opens up prospects for expanding home rehabilitation [11].

Spits A.N. et al. recommend the modern MERLIN system for home PT in stroke patients

with upper limb impairments. It consists of the ArmAssist robotic assistive device (which monitors and collects biomechanical data) integrated with the Antari Homecare home telerehabilitation platform (which provides communication between the patient and therapist). It is worth noting that this study is qualitative and does not contain a large number of statistically significant results. The focus is on patient experience and their perception of the telerehabilitation process. Nevertheless, an improvement in motor functions was observed: on the FMA scale – by 6,8 points, the ARAT test – by 4,4 points, and the Wolf test – by 5 points, indicating a reduction in motor impairments. Qualitative results suggest improvements in cognitive functions, particularly memory, as well as increased self-confidence. However, the home telerehabilitation process faces challenges such as technical difficulties and training organization, which in some cases may cause stress due to disruption of the usual daily routine. Despite this, motivation for rehabilitation remains high. Information about patient experiences is an important addition to quantitative results. In the future, large-scale studies will allow for an assessment of the clinical effectiveness of the proposed method, determine its long-term impact, and optimize training protocols [12].

Singh N. et al. developed a prototype of an electromechanical robotic exoskeleton for the rehabilitation of the hand and metacarpophalangeal joint. The device can synchronize wrist extension with finger flexion and vice versa in post-stroke patients. It reduces spasticity through a synergistic approach, supporting patient-initiated therapy by engaging residual muscle activity. A randomized controlled trial showed that patients undergoing robotic therapy with the developed exoskeleton achieved significant hand function improvement compared to those receiving standard treatment. A significant reduction in wrist joint spasticity was observed in the robotic therapy group (RTG) – from $1,75 \pm 0,2$ to $1,29 \pm 0,3$ ($p = 0,0009$), improvement in active range of motion (AROM) – from $15^\circ \pm 9,7^\circ$ to $34,6^\circ \pm 14,5^\circ$ ($p = 0,0004$), sensorimotor hand control (FMU/L) – from $36 \pm 7,7$ to $50,2 \pm 6,5$ ($p = 0,0004$), and distal hand func-

tion (FMW/H) – from $9,7 \pm 2,7$ to $16,6 \pm 4,3$ ($p = 0,0004$). These indicators were lower in the control group. Significant intergroup differences ($p = 0,01$) indicate the effectiveness of this robotic therapy in restoring fine motor skills. This study is important as it confirms neuroplasticity (the brain's ability to recover under the influence of robotic PT): functional MRI results showed positive changes in increased cortical excitability in the ipsilesional hemisphere in the robotic group. Further studies are needed to examine the long-term effects of PT using the device, testing it on other patient groups, including military personnel [13].

Virtual environments that incorporate key elements of neuroplasticity have significant potential to enhance the effectiveness of physical therapy, especially for patients with prolonged and severe orthopedic impairments [14].

Soleimani et al., in their meta-analysis, investigated the effectiveness of virtual reality systems for upper limb rehabilitation in stroke patients. VR is divided into three levels of immersion: full (completely blocking perception of the real world), semi-immersive (using screens or headsets), and non-immersive VR (allowing the combination of real and virtual environments). The application of VR therapy requires an individualized approach, as different types of VR have specific advantages for motor recovery. Fully immersive VR provides the greatest improvement in motor function, particularly in gross motor skills. The FMA scale scores increased by an average of 5.4 points (95% CI 5,02–5,77), and ARAT by 7,08 points (95% CI 6,67–7,49) compared to conventional therapy. It proved to be the most effective due to its ability to create a realistic environment that activates neuroplastic processes and ensures high patient engagement in the rehabilitation process. Semi-immersive and non-immersive VR (e.g., Microsoft Kinect or Nintendo Wii) are recommended for developing fine motor skills, which involve active hand manipulations. The analysis highlighted the supportive role of VR in restoring motor function, improving functional independence, dexterity, and patient quality of life. It is recommended to use VR in combination with traditional therapy to achieve maximum

therapeutic effect. However, further research is needed to optimize VR rehabilitation protocols and adapt them to patient needs [15].

Side effects of full immersion, such as cybersickness and balance issues, may hinder rehabilitation sessions, especially in patients with brain injuries, movement disorders, and cognitive impairments, which are common among military personnel [15, 16].

For patients with upper limb immobilization, where performing physical exercises is challenging, VR embodiment in a virtual body is recommended. This allows patients to simultaneously imagine and observe virtual limb movements while performing various rehabilitation tasks, perceiving the immobilized limb as their own. Studies have shown that this method improves the functional capabilities of the affected upper limb and accelerates recovery during conservative treatment of distal radius fractures in the immobilization period. In a randomized controlled trial conducted by Matamala-Gomez et al., based on the criterion of achieving good hand function recovery (FMA ≥ 57), 85% of patients in the VR immersion group with virtual body embodiment achieved success, which was statistically significantly higher than the results of the traditional finger mobilization group (25%) and the non-immersive VR group (0%) ($p < 0,0001$). At the same time, this method significantly reduces pain levels, fear of movement, and improves psycho-emotional state. Minimizing the negative effects of immobilization and enhancing neuroplasticity is facilitated by the activation of neural connections responsible for movement planning and action observation. The positive impact on the autonomic system occurs through improved blood circulation and muscle tone, creating an engaging motivational environment that reduces stress and accelerates recovery [17].

VR embodiment in a virtual body has also proven effective in the rehabilitation of patients experiencing movement-related pain, which impedes recovery and is associated with kinesiophobia in many orthopedic disorders. This method is recommended for inclusion in physical therapy programs; however, research

on its effectiveness in combination with other rehabilitation interventions requires further study [18].

The effectiveness of VR for upper limb rehabilitation beyond neurological disorders remains insufficiently studied. Comprehensive research is needed due to differences in treatment goals for such patients, particularly military personnel [19]. Combalia A et al. described the advantages of VR rehabilitation for orthopedic disorders, including an individualized approach, real-time feedback, a motivating environment, remote monitoring capabilities, and the ability to tailor treatment plans. Future studies should focus on the synergy of VR rehabilitation and artificial intelligence to create a personalized and adaptive VR experience using machine learning, computer vision, and natural language processing to enhance therapy effectiveness [14].

The integration of robotics and VR into clinical rehabilitation requires strategic planning, including assessing strategy effectiveness, developing standards and protocols, and customizing interventions based on individual patient needs, considering symptoms, impairment levels, functional capabilities, and personal preferences [6, 16].

The results of our study have been summarized for comparison (Table 1). They will help physical therapists select the most effective innovative tools and rehabilitation methods for specific upper limb impairments in military personnel during the recovery period.

The obtained results indicate that innovative methods and tools for upper limb disorders in military personnel have varying effectiveness, as confirmed by research. When selecting them for PT, this aspect must be taken into account. Exoskeletons demonstrate clinically significant effectiveness in restoring strength, coordination, and hand functionality in the acute phase, while end-effectors and portable robotic systems show their efficacy in the subacute and chronic phases. VR therapy with different levels of immersion has high effectiveness in restoring both gross and fine motor skills. The effectiveness of prototype electromechanical robotic exoskeletons for hand and metacarpophalangeal joint rehabilitation lies in significant improvements in hand and

Table 1. Comparative table of innovative means and methods of rehabilitation interventions for upper limb injur

Innovative tool, method, technique	Application			Efficiency
	Impairments	At the period of PT / phase of the disease	Method of application	
Exoskeletons	Severe	Acute phase	No specific recommendations were given	Clinically significant
End effectors	Residual	Chronic phase		
Portable robotic devices	Moderate (restoration of strength, amplitude of movements, coordination and functionality of the hand	Home and outpatientperiod	Additions to standard PT methods	Clinically significant
Prototype electromechanical robotic exoskeleton for hand and carpophalangeal joint rehabilitation	Dysfunction of the wrist and hand	Subacute, chronic phase	Additions to standard PT methods	Significant improvement of functions
MERLIN system	Motor impairment	Home period	Additions to standard PT methods	Qualitative research, patient perception experience
Fully immersive VR	Gross motor skills impairment	All periods	Supplement to traditional therapy, although in some cases can be used as the main method in the last stages to support motor activity	Clinically significant
Semi-immersive, non-immersive VR	Fine motor skills impairment	All periods	Additions to standard PT methods	Clinically significant
Semi-immersive, non-immersive VR	Orthopedic injuries (fractures, surgical interventions)	Period of immobilization	Additions to standard PT methods	Statistically significant changes

wrist functions, but there is currently no data on clinically significant outcomes of their application in PT. Although VR with embodiment in a virtual body is recommended for use in PT, the studies conducted so far demonstrate only statistically significant changes. The MERLIN system positively affects motor functions in home conditions, but its effectiveness is mainly based on patient feedback and requires further research. Overall, combining robotic technologies and VR methods with standard PT significantly enhances

rehabilitation effectiveness, particularly for military personnel, but requires an individualized approach for patient.

Robotic technologies and virtual reality systems, by increasing motivation, help overcome post-traumatic stress in military personnel, restore self-confidence, and facilitate adaptation to life after injuries [12, 19].

Conclusions

Injuries to the upper limbs of military personnel require a comprehensive approach to treat-

ment and rehabilitation. The main challenges in the recovery process include the complexity of combined polystructural injuries, which may involve damage to nerves, blood vessels, bones, and soft tissues, as well as a high risk of developing post-traumatic stress disorder and other psychological complications. The use of such innovative technologies in physiotherapy (PT) as robotic and virtual systems demonstrates high effectiveness at various stages of recovery. Successful implementation into practice requires integration into comprehensive rehabilitation programs, taking into account the individual needs of military personnel. In the early stages of PT, the use of exoskeletons is advisable, as they provide support for active movements and stimulate initial functional recovery. During the residual phase, devices with end-effectors, portable robotic devices, and robotic technologies combined with telerehabilitation should be applied. VR technologies can complement the rehabilitation process at all stages. An important aspect is the inclusion of innovative tools and methods in individual PT programs that align with the principles of evidence-based medicine. Further research should focus on assessing the long-term effectiveness of these technologies,

personalizing rehabilitation approaches, and adapting them for the recovery of military personnel, as well as a detailed and in-depth study of the latest PT technologies—combining robotics, VR, and artificial intelligence.

Financing

This study did not receive external funding.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Consent to publish

Since this study involves the analysis and generalization of published literary sources and did not involve the involvement of patients, consent for publication was not obtained. All authors have read the text of the manuscript and have given their consent for its publication.

ORCID ID

and authors contribution

[0009-0005-4343-0611](https://orcid.org/0009-0005-4343-0611) (A,B,D) Iryna Semeniuk
[0000-0002-9518-4492](https://orcid.org/0000-0002-9518-4492) (C,E,F) Yuliya Antonova-Rafi

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

1. Страфун С., Курінний І., Борзих Н., Цимбалюк Ю., Шипунов В. Тактика хірургічного лікування поранених з вогнепальними ушкодженнями верхньої кінцівки в сучасних умовах. ДО [Інтернет]. 2021 Жов.12 [цитовано 2025 Лют.10];(2(109)):10-7. Доступно з: <https://visnyk.uaot.com.ua/index.php/journal/article/view/63>.
2. Shvets AV, Horishna OV, Deputat YuM, Rychka OV, Zhaldak AYU, Kikh AYU. Prognostic assessment of the need for medical rehabilitation among military officers of the Armed Forces of Ukraine based on the structure of their combat trauma. UJMM [Інтернет]. 30, Вересень 2022 [цит. за 09, Лютий 2025];3(3):110–7. Доступний у: <https://ujmm.org.ua/index.php/journal/article/view/296>.
3. Pfister G, Chataigneau A, de Lesquen H, de L'escalopier N, Murison JC, Mathieu L. Wartime upper-extremity injuries in the Sahelian strip: Experience from a French Forward Surgical Team deployed in Mali. Hand Surg Rehabil. 2022 Apr;41(2):246-251. doi: 10.1016/j.hansur.2021.11.005. Epub 2021 Nov 19. PMID: 34808419.
4. Perez KG, Eskridge SL, Clouser MC, McCabe CT, Galarneau MR. A Focus on Non-Amputation Combat Extremity Injury: 2001-2018. Mil Med. 2022 May 3;187(5-6):e638-e643. doi: 10.1093/milmed/usab143. PMID: 33939807.
5. Trutyak I, Los D, Medzyn V, Trunkvalter V, Zukovsky V. Treatment of combat surgical trauma of the limbs in the conditions of modern war. Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci [Internet]. 2022 Dec.30 [cited 2025 Feb.9];69(2). Available from: <https://mspss.org.ua/index.php/journal/article/view/742>.
6. Крук ІМ, Григус ІМ. Фізична терапія військовослужбовців з наслідками вогнепальних поранень. R&R [Інтернет]. 12, Жовтень 2022 [цит. за 09, Лютий 2025];(12):44-51. доступний у: <https://health.nuwm.edu.ua/index.php/rehabilitation/article/view/246>.
7. Nicolozakes CP, Sohn MH, Baillargeon EM, Lipps DB, Perreault EJ. Stretch reflex gain scaling at the shoulder varies with synergistic muscle activity. J Neurophysiol. 2022 Nov 1;128(5):1244-1257. doi: 10.1152/jn.00259.2022. Epub 2022 Oct 12. PMID: 36224165; PMCID: PMC9662809.

8. Крупа В, Вольська І, Крупа Ю. Комплексна фізична реабілітація при травмах та ушкодженнях верхніх кінцівок. InterConf+ [Інтернет]. 20, Грудень 2023 [цит. за 09, Лютий 2025];(40(183)):460–6. Доступний у: <https://archive.interconf.center/index.php/2709-4685/article/view/4975>.
9. Shestopal N, Bismak H, Lazariyeva O. Restoration of the functional state of military personnel after gunshot wounds to the upper limb using physical therapy measures based on the principles of neuroplasticity. PhR&RT [Internet]. 2024 Sep. 12 [cited 2025 Feb. 9];9(5):393–40. Available from: <https://phrir.com/journal/article/view/198>.
10. Calabrò RS, Morone G, Naro A, Gandolfi M, Liotti V, D'aurizio C, Straudi S, Focacci A, Pournajaf S, Aprile I, Filoni S, Zanetti C, Leo MR, Tedesco L, Spina V, Chisari C, Taveggia G, Mazzoleni S, Smania N, Paolucci S, Franceschini M, Bonaiuti D. Robot-Assisted Training for Upper Limb in Stroke (ROBOTAS): An Observational, Multicenter Study to Identify Determinants of Efficacy. J Clin Med. 2021 Nov 11;10(22):5245. doi: 10.3390/jcm10225245. PMID: 34830527; PMCID: PMC8622640.
11. Tseng KC, Wang L, Hsieh C, Wong AM. Portable robots for upper-limb rehabilitation after stroke: a systematic review and meta-analysis. Ann Med. 2024 Dec;56(1):2337735. doi: 10.1080/07853890.2024.2337735. Epub 2024 Apr 19. PMID: 38640459; PMCID: PMC11034452.
12. Spits AH, Rozevink SG, Balk GA, Hijmans JM, van der Sluis CK. Stroke survivors' experiences with home-based telerehabilitation using an assistive device to improve upper limb function: a qualitative study. Disabil Rehabil Assist Technol. 2024 Apr;19(3):730–738. doi: 10.1080/17483107.2022.2120641. Epub 2022 Sep 22. PMID: 36137223.
13. Singh N, Saini M, Kumar N, Srivastava MVP, Mehndiratta A. Evidence of neuroplasticity with robotic hand exoskeleton for post-stroke rehabilitation: a randomized controlled trial. J Neuroeng Rehabil. 2021 May 6;18(1):76. doi: 10.1186/s12984-021-00867-7. PMID: 33957937; PMCID: PMC8101163.
14. Combalia A, Sanchez-Vives MV, Donegan T. Immersive virtual reality in orthopaedics-a narrative review. Int Orthop. 2024 Jan;48(1):21–30. doi: 10.1007/s00264-023-05911-w. Epub 2023 Aug 11. PMID: 37566225; PMCID: PMC10766717.
15. Soleimani M, Ghazisaeedi M, Heydari S. The efficacy of virtual reality for upper limb rehabilitation in stroke patients: a systematic review and meta-analysis. BMC Med Inform Decis Mak. 2024 May 24;24(1):135. doi: 10.1186/s12911-024-02534-y. PMID: 38790042; PMCID: PMC11127427.
16. Ceradini M, Losanno E, Micera S, Bandini A, Orlandi S. Immersive VR for upper-extremity rehabilitation in patients with neurological disorders: a scoping review. J Neuroeng Rehabil. 2024 May 11;21(1):75. doi: 10.1186/s12984-024-01367-0. PMID: 38734690; PMCID: PMC11088157.
17. Matamala-Gomez M, Slater M, Sanchez-Vives MV. Impact of virtual embodiment and exercises on functional ability and range of motion in orthopedic rehabilitation. Sci Rep. 2022 Mar 23;12(1):5046. doi: 10.1038/s41598-022-08917-3. PMID: 35322080; PMCID: PMC8943096.
18. Álvarez de la Campa Crespo M, Donegan T, Amestoy-Alonso B, Just A, Combalia A, Sanchez-Vives MV. Virtual embodiment for improving range of motion in patients with movement-related shoulder pain: an experimental study. J Orthop Surg Res. 2023 Sep 26;18(1):729. doi: 10.1186/s13018-023-04158-w. PMID: 37752613; PMCID: PMC10523655.
19. Tokgöz P, Stampa S, Wähnert D, Vordemvenne T, Dockweiler C. Virtual Reality in the Rehabilitation of Patients with Injuries and Diseases of Upper Extremities. Healthcare (Basel). 2022 Jun 16;10(6):1124. doi: 10.3390/healthcare10061124. PMID: 35742176; PMCID: PMC9222955.

Використання інноваційних засобів та методів реабілітаційного втручання при пошкодженнях верхніх кінцівок у військовослужбовців (огляд літератури)

Ірина Семенюк¹, Юлія Антонова-Рафі²

¹ Магістрантка кафедри біобезпеки і здоров'я людини, спеціальність 227 «Терапія та реабілітація», Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського» м. Київ, Україна

² Кандидат технічних наук, доцент, доцент кафедри біобезпеки і здоров'я людини, Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського» м. Київ, Україна; старший науковий співробітник, Інститут електрозварювання імені Є.О.Патона Національної академії наук України, Київ, Україна

Corresponding Author:

Iryna Semeniuk

irunka1516@gmail.com

Анотація: у статті окреслено особливості пошкодження верхніх кінцівок у військовослужбовців при вогнепальних та осколкових пораненнях, переломах, невротіях та травмах м'яких тканин. Увагу приділено інноваційним реабілітаційним підходам, які сприяють відновленню рухливості, координації та функціональності кінцівок. Проаналізовано ефективність запропонованих у науковій літературі протягом 2021-2024 років сучасних розробок і методик робототехніки та віртуальної реальності для реабілітації верхніх кінцівок при різних видах їх пошкодження та періодах відновлення. Такі технології демонструють високий потенціал у фізичній терапії, забезпечуючи контрольовані та повторювані рухи для активації м'язової пам'яті, стимулюючи сенсомоторні функції, формуючи мотиваційне середовище. Обумовлено причини необхідності проведення додаткових досліджень, які дадуть змогу підтвердити їх клінічну значущість або довгострокову результативність. Узагальнена порівняльна інформація для фізичних терапевтів стане важливим інструментом у виборі найоптимальніших інноваційних засобів та методів і розробки ефективніших індивідуалізованих реабілітаційних програми для військових із пошкодженнями верхніх кінцівок.

Ключові слова: фізична терапія, доказова медицина, пошкодження верхніх кінцівок, відновлення, військовослужбовці, віртуальна реальність, інноваційні методи, роботизовані системи, інноваційні засоби, якість життя.



Copyright: © 2025 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.ua
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК No 5609 від 21.09.2017 р.

Підписано до друку 03.02.2025 р.
Формат 60*84/8, друк офсетний, папір офсетний
Тираж 50, Зам. No Ж-2025/20.06.



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.ua

Certificate of the subject of publishing

ДК No 5609 dated 21.09.2017

Signed in print on 03.02.2025

Format 60*84/8, offset print, offset paper

Circulation: 50 Order No J-2025/20.06.