

№ 1 (128) 2022

ISSN 2311-6951; eISSN 1996-353X

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 2311-6951; eISSN 1996-353X

Міністерство здравоохранения Украины  
Национальный медицинский университет  
имени Богомольца

THEORETICAL AND PRACTICAL  
EDITION

**UKRAINIAN  
SCIENTIFIC MEDICAL  
YOUTH  
JOURNAL**

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

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

**Журнал внесено до переліку фахових видань.**

**Галузі наук: медичні, фармацевтичні.**  
(наказ МОН України 09.03.2016 №241)

Реєстраційне свідоцтво KB № 17028-5798ПР.

Рекомендовано Вченою Радою НМУ імені  
О.О.Богомольця (протокол № 2 від 23.02.2022 р.)

Усі права стосовно опублікованих статей  
залишено за редакцією.

Відповідальність за добір та викладення фактів  
у статтях несуть автори, а за зміст рекламних  
матеріалів – рекламодавці.

Передрук можливий за згоди редакції та з  
посиланням на джерело.

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

**Founder** – Bogomolets National Medical University  
Ministry of Health of Ukraine

**Publication frequency** – 4 times a year.

**The Journal is included in the list of professional  
publications in Medical and pharmaceutical  
Sciences** (order MES Ukraine 09.03.2016 № 241)  
Registration Certificate KB № 17028-5798ПР.

Recommended by the Academic Council of the  
Bogomolets National Medical University, Kyiv  
(protocol № 2 of 23.02.2022)

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

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

Reprint is possible with consent of the editorial  
board and reference. Research materials accepted for  
publishing must meet the publication requirements of  
this edition.

## РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

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

## РЕДАКЦІЙНА РАДА

### Члени редакційної колегії:

Андрій Копчак, Владислав Маланчук, Денис Варивончик, Євгенія Бурлака, Жанна Полова, Ірина Журавель, Леся Беш, Микола Хайтович, Назарій Кобиляк, Олег Міщенко, Олег Яременко, Сергій Гичка, Сергій Омельчук, Юрій Захараш, Andreas Neff (Marburg, Germany), Andrew Yule Finlay (Cardiff, UK), Anthony Graeme Perks (Nottingham, United Kingdom), Branka Marinović (Zagreb, Croatia), Francesca Sampogna (Rome, Italy), Françoise Poot (Brussels, Belgium), George-Sorin Tiplica (Bucharest, Romania), Hryhoriy Lapshyn (Lubeck, Germany), 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

<b>Chairman Of The Editorial Board:</b>	Iurii Kuchyn
<b>Editor in Chief:</b>	Sergey Zemskov
<b>Deputy Editor-in-Chief:</b>	Pavel Chernyshov
<b>Executive Secretary:</b>	Anastasiia Hrynzovska
<b>Editor on scientific ethics:</b>	Liubov Petelytska
<b>Statistical Editor:</b>	Vitaliy Gurianov
<b>Social Media Editor:</b>	Anatolii Hrynzovskyi
<b>Language Editor:</b>	Naumova Liudmyla
<b>Associate Editors</b>	
<b>Stomatology –</b>	Iryna Logvynenko
<b>Medicine -</b>	Volodymyr Melnyk
<b>Pharmacy, Industrial Pharmacy–</b>	Iryna Nizhenkovska
<b>Pediatrics -</b>	Oleksandr Volosovets
<b>Public Health –</b>	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), Françoise Poot (Brussels, Belgium), George-Sorin Tiplica (Bucharest, Romania), Hryhoriy Lapshyn (Lubeck, Germany), Ievgeniia Burlaka, Iryna Zhuravel, Jacek Szepietowski (Wroclaw, Poland), John Quinn (Prague, Czech Republic), Lesya Besh, Lidia Rudnicka (Warsaw, Poland), Lucia Thomas-Aragones (Zaragoza, Spain), Miloš Nikolić (Belgrade, Serbia), Nazariy Kobyliak, Oleg Mishchenko, Oleg Yaremenko, Piotr Donizy (Wroclaw, Poland), Ryszard Kurzawa (Rabka-Zdroj Poland), Sam Salek (Hatfield, UK), Sergiy Omelchuk, Serhii Gychka, Servando Eugenio Marron (Zaragoza, Spain), Ulrich Friedrich Wellner (Lubeck, Germany) Vladyslav Malanchuk, Yuriy Zakharash, Zhanna Polova.

# ЗМІСТ/CONTENTS

Сторінки/Pages

---

## MEDICINE/ МЕДИЦИНА

---

### **Correlation between expression of immunohistochemical markers and morphology in lung neuroendocrine neoplasms**

*Chytaieva Halyna, Shkurupii Bohdana, Zakhartseva Liubov*

### **Кореляція між експресією імуногістохімічних маркерів та морфологічними критеріями у нейроендокринних новоутвореннях легень**

*Читаєва Галина, Шкурупій Богдана, Захарцева Любов*

6

### **C-Reactive protein / prealbumin coefficient, as a new marker in diagnosis and monitoring of the treatment efficacy in patients with malignant obstructive jaundice, complicated by ascending cholangitis**

*Levchenko Liudmyla, Dronov Olexii*

### **Коефіцієнт С-реактивного протеїну / преальбумін, як новий маркер у діагностиці та моніторингу ефективності лікування пацієнтів з обтураційною жовтяницею пухлинного генезу, ускладненою висхідним холангітом**

*Левченко Людмила, Дронов Олексій*

19

### **ERAS protocol in practice of general surgeon. Our experience.**

*Prykhodko Yevhenii, Ioffe Olexsandr, Stetsenko Olexsandr*

### **ERAS протоколи в практиці хірурга. Наш досвід.**

*Приходько Євгеній, Іоффе Олександр, Стеценко Олександр*

28

### **Neurotrophic factor of the brain as a marker of restoration of motor and cognitive functions in the acute period of cardioembolic and atherothrombotic ischemic stroke**

*Havlovskaya Yaroslava, Lytvynenko Nataliia, Shlykova Oksana, Izmailova Olga, Havlovskiy Olexsandr, Shkodina Anastasiia*

### **Нейротрофічний фактор мозку як маркер відновлення моторних та когнітивних функцій у гострому періоді кардіоемболічного та атеротромботичного ішемічного інсульту**

*Гавловська Ярослава, Литвиненко Наталія, Шликова Оксана, Ізмайлова Ольга, Гавловський Олександр, Шкодін Анастасія*

32

### **Pancreatic abscess: a modern look at an old problem**

*Prytkov Fedir, Yurkin Denis*

### **Абсцеси підшлункової залози: сучасний погляд на «стару» проблему**

*Притков Федір, Юркін Денис*

42

### **Role interleukin 18 in the course and progression of osteoarthritis in patients with obesity**

*Litynova Anastasiia*

### **Роль інтерлейкіну 18 в перебігу й прогресуванні остеоартриту в хворих з ожирінням**

*Літвинова Анастасія*

50

**Survival after stereotactic radiosurgery of recurrent glioblastomas in patients with radical resection of primary tumor**

*Griazov Andrii, Glavatskyi Oleksandr, Zemskova Oksana, Gryazov Andrey, Chuvashova Olga, Khmelnytskyi Hennadii, Shuba Iryna, Kruchok Iryna, Shevelov Maksim, Stuley Volodymyr*

**Вживаність після радіохірургічного лікування рецидивних гліобластом у хворих із радикальною резекцією первинної пухлини**

*Грязов Андрій, Главацький Олександр, Земскова Оксана, Грязов Андрій, Чувашова Ольга, Хмельницький Генадій, Шуба Ірина, Кручок Ірина, Шевельов Максим, Стулей Володимир*

57

**The use of a predictive model of postoperative complications and a protocol for assessing the effectiveness of anesthesia in reconstructive and aesthetic surgical interventions on the mammary glands**

*Sazhyn Dmytro, Kuchyn Iurii*

**Використання прогностичної моделі післяопераційних ускладнень та протокол оцінки ефективності анестезії під час реконструктивних та естетичних хірургічних втручань на молочних залозах**

*Сажин Дмитро, Кучин Юрій*

74

---

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

---

**Research of technological properties of medicinal plant raw material of Siberian Statice (*Limonium gmelinii*)**

*Kopel Violeta, Barna Oksana, Plaskonis Yuliya*

**Вивчення технологічних властивостей лікарської рослинної сировини Кермеку Гмеліна (*Limonium Gmelinii*)**

*Копель Віолета, Барна Оксана, Пласконіс Юлія*

82

---

**PEDIATRICS/ ПЕДІАТРІЯ**

---

**Fetal macrosomia: analysis of the maternal and neonatal outcomes and complications**

*Pylypenko Natalia, Tuchkina Iryna*

**Макросомія плода: аналіз материнських та неонатальних результатів та ускладнень**

*Пилипенко Наталя, Тучкіна Ірина*

90

**Modern views on the molecular and vascular mechanisms of preeclampsia**

*Shumilina Tetiana, Slyvka Yaroslava*

**Сучасні погляди на молекулярні та судинні механізми розвитку прееклампсії**

*Шуміліна Тетяна, Сливка Ярослава*

96

**The efficacy of nutritional screening tools for diagnosis of malnutrition in children with epidermolysis bullosa**

*Ojukwu Victoria, Singh Olesia*

**Ефективність скринінгових опитувальників для діагностики мальнутриції у дітей із бульозним епідермолізом**

*Оджукву Вікторія, Сінгх Олеся*

104

UDC: 616.24-006.04-018:577.218  
[https://doi.org/10.32345/USMYJ.1\(128\).2022.6-18](https://doi.org/10.32345/USMYJ.1(128).2022.6-18)

Received: January 09, 2022

Accepted: February 19, 2022

## Correlation between expression of immunohistochemical markers and morphology in lung neuroendocrine neoplasms

Chytaieva Halyna<sup>1</sup>, Shkurupii Bohdana<sup>1</sup>, Zakhartseva Liubov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Department of Pathological Anatomy, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup> Department of Pathology of Kyiv City Oncological Center, Kyiv, Ukraine

### Address for correspondence:

Chytaieva Halyna

E-mail: [h.chytaieva@gmail.com](mailto:h.chytaieva@gmail.com)

**Abstract:** lung neuroendocrine neoplasms embrace rather heterogeneous and rare malignancies which are usually characterized by nonspecific, “blurred” clinical signs thus complicating correct diagnosis or seriously delays it. Pulmonary neuroendocrine neoplasms accurate diagnostics and classification need to be improved. Histological examination should be supplemented by immunohistochemical tests to verify the neuroendocrine component, assess proliferative index of tumor cells, and confirm its bronchopulmonary origin. Immunohistochemistry is especially important in case of small or crushed biopsies, which account more than 50% of all specimens in lungs neuroendocrine neoplasms. Modern classification of lung neuroendocrine neoplasms and their grading are based on morphological criteria. Immunohistochemical markers expression is quite variable in different histological subtypes of bronchopulmonary neuroendocrine neoplasms, often data are descriptive, and correlation with morphology is studied insufficiently. The aim of this study was to define any significant correlation between different immunohistochemical markers expression, necrosis, proliferative index (Ki-67 ratio), and tumor grade in broncho-pulmonary neuroendocrine neoplasms. Histological blocks of lung neuroendocrine neoplasms from 113 unique patients (36 resections and 77 biopsies (54.5% of biopsies appeared to be small or crushed) were used in this study. The sample comprised 91 male and 22 female patients; the mean age was 59.2, CI 95% (56.9–61.4) years (from 19 to 77 years). Histological examination (including neuroendocrine morphology, necrosis, and grade) was provided in all cases. Also, immunohistochemistry, using Chr A, Syn, CD56, TTF-1, CK7, and Ki-67 before chemotherapy was performed. All morphological and immunohistochemical data were assessed by two different independent pathologists without the access to patient’s clinical data. All the observations were classified based on 2021 WHO Thoracic Tumors Classification. The sample was censored. We used nonparametric statistics (Spearman’s rank correlation) for this study. It was found that Chr A expression strongly ( $p < 0.05$ ) correlated with immunohistochemical markers of primary lung malignancies (TTF-1 and CK7) that are mainly expressed in highly and moderately differentiated neuroendocrine neoplasms. Also, positive expression for TTF-1 and CK7 correlated with each other ( $p < 0.01$ ). There was a strong negative correlation ( $p < 0.05$ ) between Chr A staining and necrosis presence and its severity; between Chr A expression and tumor cells proliferation (Ki-67 ratio) ( $p < 0.01$ ); and between Chr A labeling and tumor grade ( $p < 0.01$ ). The correlation of immunohistochemical markers expression with necrosis,



*Ki-67 ratio and tumor grade was significant only for Chr A. All other tested options, for other markers were not statistically significant. It was defined that decrease or loss of Chr A expression reliably indicates tumors progression. Chr A expression can be used as an additional tool for grading of lung neuroendocrine neoplasms.*

**Key words:** neuroendocrine tumors, histology, immunohistochemistry, lung neoplasms, Chromogranin A.

## Introduction

Neuroendocrine neoplasms (NENs) are a heterogeneous group of malignancies that arise from neuroendocrine (NE) cells and mostly commonly originate from gastrointestinal tract and lungs. Despite rarity (0.5–2% of all malignancies occurring in adults), the incidence rates of NENs in last 3 decades continue to increase worldwide, mainly because of greater awareness of the disease and increased accuracy of the diagnostics (Broder et al., 2018; Hotland, Kaltsas, & de Herder, 2019; Naheed, Holden, & Pelosi, 2019; Oronsky et al., 2017; Singh et al., 2017).

Bronchopulmonary NENs account approximately one-quarter to one third of all primary lung tumors (Broder et al., 2018; Hendifar, Marchevsky, & Tuli, 2017; Hung, 2019; Pericleous et al., 2018).

Although lung NENs share morphological, immunohistochemical (IHC), and ultrastructural features, they are currently classified into four histological variants: typical carcinoid (TC), atypical carcinoid (AC), large cell neuroendocrine carcinoma (LCNEC), and small cell lung carcinoma (SCLC) — ranging from quite indolent lesions (neuroendocrine tumors (NETs)) to extremely aggressive neuroendocrine carcinomas (NECs) with very poor prognosis (Borczuk, 2020; Gkolfinopoulos, Tsapakidis, & Kountourakis, 2017; La Rosa & Uccella, 2021; Pelosi et al., 2017; Wang et al., 2019). TC is 1% of all thoracic malignancies and about 9% of all lung NENs, AC accounts 0.1% and 1%, LCNEC — 4.8% and 15%, and SCLC — 13.9% and 75% respectively (Melosky, 2017; Naheed et al., 2019).

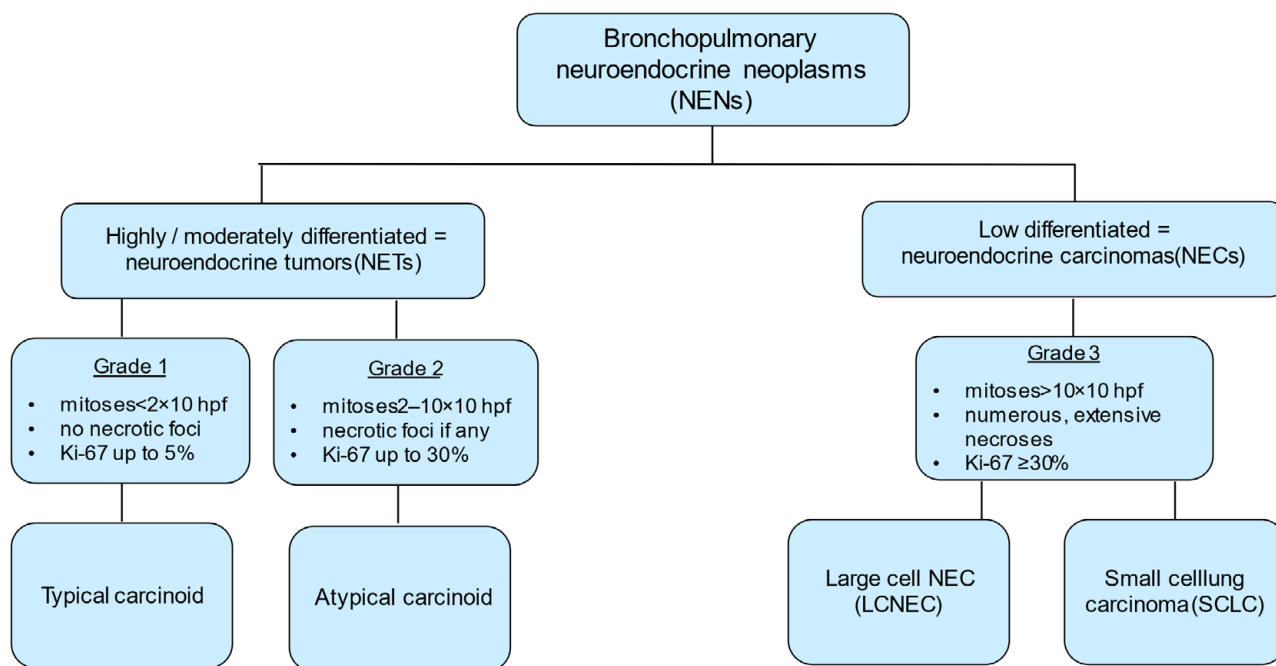
Many patients with lung NENs are asymptomatic at the time of diagnosis, or present with a few “blurred”, nonspecific symptoms that in more than 60% of cases mimic respiratory conditions (asthma or chronic obstructive pulmonary disease), thus complicating correct diagnosis or seri-

ously delays it. Moreover, more than 95% of lung NENs are nonfunctional and don't show hormonal symptoms, and consequently their diagnostics may be accidental or related to mass effect of tumor or metastatic lesion (Basuroy, Bouvier, & Srirajaskanthan, 2018; Hendifar et al., 2017).

A great fraction of well-differentiated NETs behaves as low-grade cancers. Malignant potential is characteristic for all lungs NENs. Even for TC, which cause metastatic lesions in 10% of cases; the chance of distant spread at AC is estimated 20%, and the risk of metastasis is much higher at LCNEC — about 50% and at LCNEC — 70% (Melosky, 2017; Rindi & Inzani, 2020).

Key features for accurate broncho-pulmonary NENs diagnostics are characteristic organoid growth pattern (rosettes, trabeculae, ribbons, festoons, lobular nests, palisading); mitotic rate and necrosis that plays an important role in lung NENs grading and prognosis (Inzani, Petrone, & Rindi, 2017; Pelosi et al., 2017; Sugimoto et al., 2020). (see **fig. 1**).

As morphological features are overlapping for NETs and NECs, the IHC confirmation is mandatory for lung NENs diagnosis. Moreover, some high-grade NENs cannot be detected by H&E examination, especially in small and crushed biopsies, and requires ICH. Also, biomarkers may help to exclude histologic mimics (poorly differentiated squamous cell carcinoma, small round cell tumor, hematologic malignancies, etc.), especially when facing with NECs. Briefly, IHC is used to characterize the aggressiveness of lung NENs by assessing the proliferation index (Ki-67), as well as NE differentiation (NE markers expression others than NSE — the best antibody panel here is Chr A, Syn, and CD56) and to find out NENs primary location (using TTF-1 and CK7) (Gkolfinopoulos et al., 2017; Inzani et al., 2017; Kriegsmann et al., 2021; Kyriakopoulos, Mayroei, & Alexandraki, 2018; La Rosa &



**Fig. 1.** Main diagnostic characteristics of lung NENs (Melosky, 2017; Naheed et al., 2017; IARC, 2021).

Uccella, 2021; Pelosi et al., 2017; Yatabe et al., 2019).

Ki-67 is often required by oncologists for grading assessment / prognosis and for therapy planning. In pulmonary NENs the main diagnostic role of Ki-67 is to distinguish carcinoids from high-grade NECs, especially in small / crushed biopsies, when the amount of tissue is limited. Also, Ki-67 is regarded as more accurate measure of cell proliferation in comparison to mitotic count, as it represents the larger portion of the cell cycle (from mid-G1 through S and G2 phases) and can “catch” proliferating cells that do not show mitotic figures (Garg, Bal, & Singh, 2019; Hung, 2019; Marchevsky, Hendifar, & Walts, 2018; Naheed et al., 2019). Ki-67 is required for grading assessment (as grade is considered the dominant driver of prognosis in patients with lung NENs) (Jackson et al., 2020).

Syn and Chr A are true markers of NE differentiation, with the former considered more sensitive and the latter more specific. Syn is associated with synaptic-like vesicles, while Chr A — with dense core and chromaffin granules (Bellizzi, 2020). The expression of NE markers is well known to be variable among different histological subtypes of lung NENs. Usually, more Chr A

can be detected in carcinoids and LCNECs than in SCLCs where it is presented in much fewer cases. The same trend is also seen with Syn. On the contrary, CD56 is the most sensitive for the diagnosis of high-grade NECs, although 5–10% of SCLCs can be negative for all three NE markers. About 20% of low-grade NECs are positive only for one NE marker. The use of IHC panel of NE markers allows to detect any amount of positive membrane staining of any of these markers in tumor samples with NE morphological features (Di Giacinto et al., 2018; Gkolfinopoulos et al., 2017; Sadrzadeh & Kline, 2017; Yatabe et al., 2019).

CK7 and TTF-1 help to distinguish lung and gastrointestinal NENs. These markers are moderately sensitive but highly specific for diagnosing of primary pulmonary NENs (Cai, Banner, & Odze, 2001). TTF-1 is a critical single marker for primary lung cancer, and 63–75% of adenocarcinomas are TTF-1-positive, some of them show NE component (if it is  $\geq 30\%$  — the neoplasm is considered NEN). TTF-1 is a useful marker of pulmonary origin in TCs and ACs, but only positive in about 50% of cases, and the staining is commonly focal and rather weak. CK7 is widely used to distinguish lung tumors, including



carcinoids from colon cancer (up to 70% of primary bronchopulmonary malignancies show positive CK7 staining, while most colon tumors are CK7-negative) (Cadioli, Rossi, & Colby, 2014; Pelosi, Scarpa, & Sonzogni, 2016; Umakanthan, Chalapathi Rao, & Mohammed, 2021; Yatabe et al., 2019).

At lung NENs morphological examination should be confirmed by IHC tests. Much attention is paid to the expression of IHC markers, however, there is little and contradictory data on how it correlates with the key diagnostic points of lung NENs: with necrosis, proliferative activity, and tumor grade.

### **Aim**

The aim of the study is to define level of correlation between different IHC markers expression, necrosis, proliferative index (Ki-67 ratio), and tumor grade in broncho-pulmonary NENs.

### **Methods**

Retrospective and prospective study was conducted. We used FFPE blocks of lung NENs from 113 unique patients who have been treated in Kiev City Clinical Oncological Center in 2010–2020. There were 36 resections and 77 biopsies; 42 (54.5%) biopsies appeared to be small or crushed. Histological examination (including characteristic NE morphology, necrosis, and grade) was provided in all cases.

We used standard histological technique. Tissue samples were placed in a formalin 10% solution for at least 24 hours. Then specimens were dehydrated in a series of alcohol solutions of increasing concentration as a prerequisite for subsequent embedding in paraffin blocks. 5 µm slides were made from each block, dewaxed and stained with haematoxylin and eosin. The slides were examined with standard light microscopy. In the current study, we used microscope Carl Zeiss® Primo Star with computed photo fixation.

Also, IHC, using Chr A, Syn, CD56, TTF-1, CK7, and Ki-67 before chemotherapy was performed. All morphological and IHC data were assessed by two different independent pathologists without the access to patient's clinical data. All the observations were classified based on 2021 WHO Thoracic Tumors Classification (IARC, 2021).

The study was approved by the Commission on Bioethical examination of Bogomolets Na-

tional Medical University (protocol #118, 18 Jan 2019).

To determine IHC markers' expression, we used monoclonal antibody anti-Ki-67, clone MIB-1 (Dako, USA); monoclonal antibody anti-Chr A, clone SP12 (Invitrogen, Thermo Fisher Scientific, USA); monoclonal antibody anti-Syn, clone DAK-SYNAP (Dako, Denmark); monoclonal mouse anti-human CD56, clone 123C3 (Dako, Denmark); monoclonal mouse anti-TTF-1 clone 8G7G3/1 (Dako, Denmark); monoclonal antibody anti-human CK7, clone OV-TL 12/30 (Dako, Denmark).

Chr A and Syn were used in all cases. If the NE labeling was doubtful or negative, additional CD56 marker was applied (in 18 (15.9%) specimens).

TTF-1 and CK7 were used to confirm the lung origin of the NENs, especially in cases with unknown primary tumor site.

Ki-67 index was evaluated as a percentage of tumor cells showing positive nuclear labeling. For each sample, 5 microscopic fields at ×200 magnification were selected, and 100 tumor cells in each field were counted to assess the staining intensity and percentage of positive cells. Ki-67 up to 5% considered Grade 1, 5–30% — Grade 2, and >30% — Grade 3 (IARC, 2021).

All other IHC markers (TTF-1, CK7, Chr A, Syn, CD56) were detected by membranous / cytoplasmic staining. It was a qualitative reaction from negative to weak (1+) or strong (2+), but any staining considered positive.

All calculations were made using Microsoft Excel. Statistical analysis was performed using the Program EZR 1,35 (R statistical software version 3.4.3, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

The sample was censored. We used nonparametric statistics for this study. Spearman's rank correlation was applied to reveal links between IHC markers expression, necrosis, proliferative index (Ki-67), and tumor grade (Gur'yanov et al., 2018).

### **Results**

Our study comprised 91 male and 22 female patients; male / female ratio was 4.1:1. The mean age in the sample was 59.2, CI 95% (56.9–61.4) years. Youngest patient — a young woman aged

Variables		Lung NENs (113 observations)			
		NETs		NECs	
		Grade 1	Grade 2	Grade 3	
		TC	AC	LCNEC	SCLC
Cases		9 (8.0%)	40 (35.4%)	20 (17.7%)	44 (38.9%)
Male / female		6 / 3	29 / 11	17 / 3	39 / 5
Patients age, years		56.8 CI 95% (46.1–67.5)	53.4 CI 95% (48.8–58.1)	62.7 CI 95% (59.7–65.8)	63.2 CI 95% (60.7–65.7)
Necrosis, cases	no	7 (77.8%)	15 (37.5%)	3 (15.0%)	8 (18.2%)
	focal	2 (22.2%)	9 (22.5%)	8 (40.0%)	11 (25.0%)
	extensive	—	16 (20.4%)	9 (45.0%)	25 (56.8%)
Ki-67, %		4.1 CI 95% (3.3–4.9)	15.8 CI 95% (14.1–17.4)	54.4 CI 95% (45.5–63.2)	63.4 CI 95% (58.5–68.2)
IHC markers positive expression	TTF-1	7 (77.8%)	21 (52.5%)	9 (45.0%)	19 (43.2%)
	CK7	5 (55.6%)	27 (67.5%)	14 (70.0%)	24 (54.5%)
	Chr A	9 (100.0%)	34 (85.0%)	13 (65.0%)	27 (61.4%)
	Syn	8 (88.9%)	31 (77.5%)	15 (75.0%)	32 (72.7%)

**Table 1.** Main characteristics of the sample.

19 years diagnosed with AC, the eldest patient — male, aged 77 years, with SCLC. At TC group patient's age ranged from 30 to 74 years, at AC — from 19 to 76 years, at LCNEC — from 48 to 73 years and ant SCLC — from 38 to 77 years. In group of AC there were 9 patients under 40 years, and 4 (44%) of them were female. Main variables of the sample are given in the **table 1**.

The differentiation of lung NENs was a step-wise process on a constellation of histological and IHC traits alongside the evaluation of proliferative activity and necrosis extent.

Most cases were showing characteristic NE architecture — organoid “nests”, trabeculae, and rosettes and all were positive for one or two NE markers.

Only in a few samples of TC small necrotic foci were detected. In the NENs tissue of the 2 and 3 grade more foci of necrosis were seen, and their area extended.

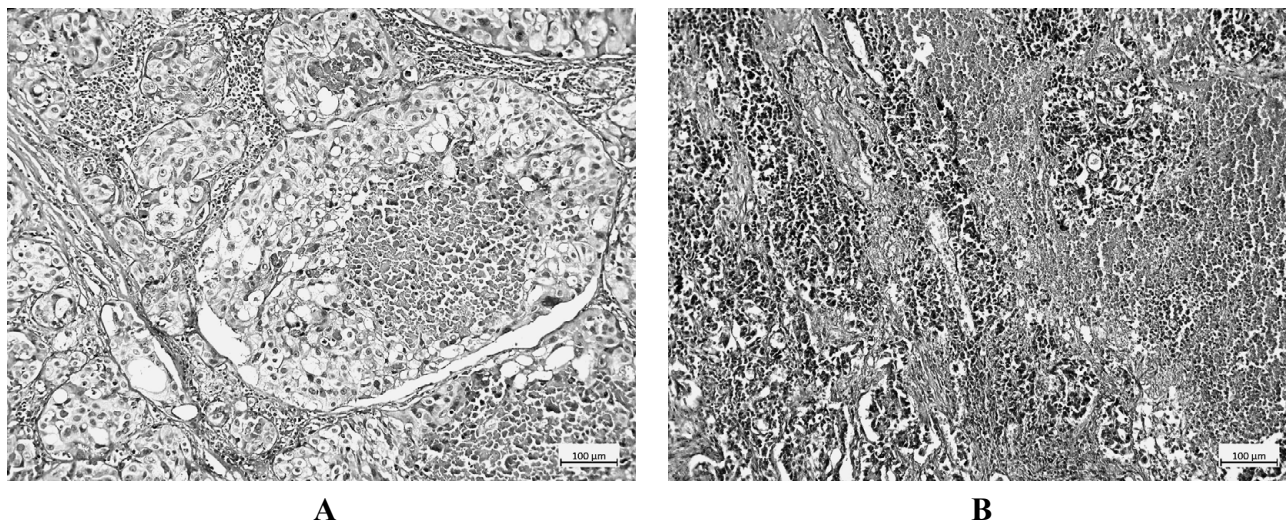
In the current study Ki-67 indicator ranged from 2 to 5% in TC (Grade 1), from 6 to 25% in AC (Grade 2), and from 30 to 100% in LCNEC, and from 30 to 95% — in SCLC that corresponded to Grade 3. And Ki-67 ratio run high significantly as the degree of tumor cells differentiation decreased.

56 (49.6%) specimens in the sample showed positive TTF-1 staining: in 21 (18.6%) cases the labeling was weak, in 35 (31.0%) — strong or moderate. 70 (61.9%) samples were CK7-positive: in 12 (10.6%) of them the staining was weak, in 58 (51.3%) — moderate to strong.

Chr A expression was detected in 83 (73.5%) cases, Syn — in 86 (76.1%). Low Chr A expression was observed in 19 (16.8%) specimens, Syn — in 14 (12.4%). Moderate or pronounced expression of Chr A was seen in 64 (56.6%) cases, of Syn — in 72 (63.7%). 24 (37.5%) low-differentiated malignancies were Chr A-negative, 17 (26.56%) — Syn-negative; 7 (10.9%) NECs were negative for these both NE markers. Chr A expression decreased and disappeared rather quickly while tumor progressing, but some high-grade NECs still showed Syn staining.

Biomarker CD56 was used if staining for Chr A and Syn was negative or dubious (especially in crushed biopsies) — in 18 (15.9%) specimens. CD56 appeared to be positive in all these cases, while in 7 (38.9%) of them neither Chr A no Syn expression was detected (6 SCLC / 1 LCNEC).

Typical morphology and immunoprofile of the lung NENs are given on **fig. 2** and **3**.



**Fig. 2.** Micropreparation. High grade NECs (grade 3). Note the characteristic organoid pattern of growth and numerous foci of necrosis. A — LCNEC, metastasis in the lymph node, H&E staining,  $\times 200$ . “Nests” of epithelioid cells with large irregular nuclei, and abundant eosinophilic cytoplasm. A few mitotic figures and necrosis are seen in the center of some of the tumor “nests”. B — SCLC, H&E staining,  $\times 200$ . “Nests” and “ribbons” of small cells with irregular hyperchromatic nuclei and scant cytoplasm. Extent foci of necrosis.

We observed a strong correlation between Chr A expression and some other ICH markers, including Ki-67, and necrosis presence and severity, and tumor grade.

Chr A positive reaction correlated with ICH markers of primary lung malignancies that are mainly expressed in highly and moderately differentiated lung NENs. The strong correlation between Chr A expression and positive staining for TTF-1 and CK7 was revealed (Spearman’s rank correlation,  $\rho=0.287$ ,  $p=0.00852$  and  $\rho=0.254$ ,  $p=0.00147$  respectively). Also, positive expression for TTF-1 and CK7 correlated with each other (Spearman’s rank correlation,  $\rho=0.501$ ,  $p=0.00000352$ ).

There was a strong negative correlation between positive staining for Chr A and necrosis presence and its extent (Spearman’s rank correlation,  $\rho=-0.228$ ,  $p=0.0193$  and  $\rho=-0.366$ ,  $p=0.000121$  respectively).

Also, we detected a strong negative correlation between Chr A expression and tumor cells proliferation (Ki-67 ratio) (Spearman’s rank correlation,  $\rho=-0.363$ ,  $p=0.0000896$ ).

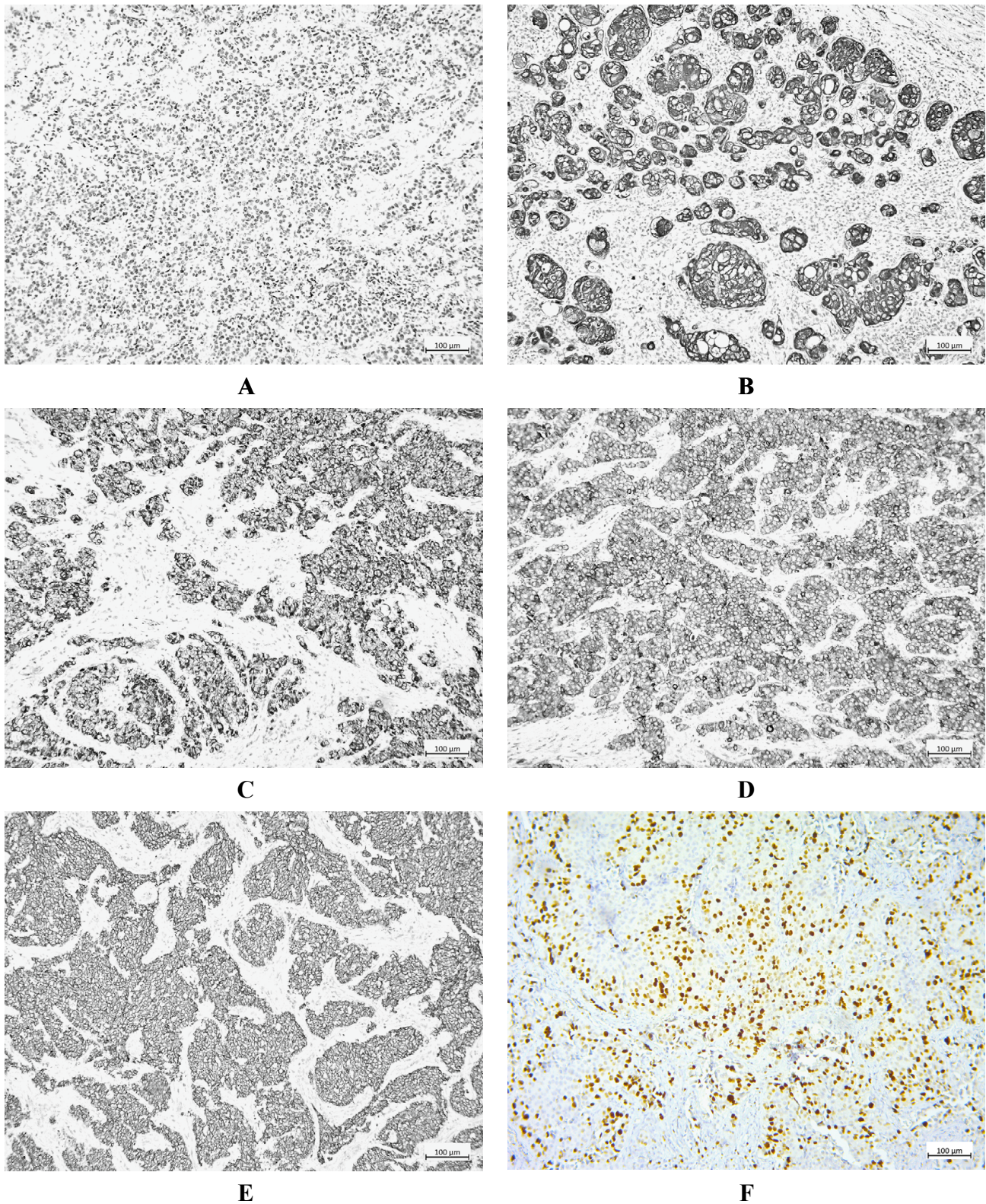
A strong negative correlation was observed between Chr A expression and tumor grade (Spearman’s rank correlation,  $\rho=-0.356$ ,  $p=0.000128$ ).

All other tested options, for other ICH markers were not statistically significant.

#### Discussion

Lung NENs are rare (less than 1% of all newly diagnosed malignancies) and heterogeneous tumors. Diagnosis of lung NENs rate has increased significantly over the past few decades. The lung is the second most common site for NENs after the digestive tract. Bronchopulmonary NENs account for approximately 22–27% of all NENs and up to 20–25% of all primary lung malignancies in adults. Lung NENs are divided into 4 histological subtypes from low-grade NETs (TC and AC) to high-grade NECs (LCNEC and SCLC), that require different management strategies. In general, NECs have aggressive behavior, while the course of NETs might be more indolent with higher survival rates, but bronchial carcinoids are also malignant and have the potential to metastasize. Most of the lung NENs are nonfunctional, and associated symptoms are single and nonspecific or even absent until more advanced stages which can result in wrong or delayed diagnosis. About 40% of cases are metastatic at the presentation which worsens the prognosis significantly; the 5-year survival rate for stage IV disease is less than 5%. The issues





**Fig. 3.** Micropreparation. Strong staining for characteristic IHC markers in lung NENs. A — AC (grade 2), TTF-1 positive staining (2+). ×200. B — AC (grade 2), CK7 positive staining (2+). ×200. C — AC (grade 2), Chr A positive staining (2+). ×200. D — AC (grade 2), Syn positive staining (2+) ×200. E — SCLC (grade 3), CD56 positive staining (2+) ×200. F — LCNEC (grade 3), Ki-67=55%. ×200.



of timely and correct diagnosis remain relevant. And one of the most important issues is the differentiation between low- and high-grade lung NENs. For a while there were no clear criteria for pulmonary NENs grading. ICH is obligatory for modern diagnostic algorithm for lung NENs. It is mainly used to characterize the aggressiveness of NENs by assessing proliferative index Ki-67, as well as NE differentiation (Chr A, Syn, CD56 markers). However, literature data on the expression of different markers are often contradictory, and many aspects require further study.

Broncho-pulmonary NENs are currently classified in four main categories, including highly differentiated TC, moderately differentiated AC, and low differentiated LCNEC and SCLC.

It is considered that AC account about 1% of all broncho-pulmonary NENs and SCLC accounts up to 75%. But in the current study the ratio of lung NENs subtypes differs from generally accepted because of AC and SCLC. While the proportion of TC and LCNEC corresponded to literature data (8% and 17.7% respectively), AC was diagnosed in 35.4% cases, SCLC — in 38.9%. Maybe there two reasons for this. Most studies are conducted on small number of samples because of pathology rarity, and sometimes their results are rather contradictory. Moreover, for a long time there were no clear guidance on lung NENs subtyping, and researchers used different approaches (based on mitotic rate, Ki-67 ratio with different cutoffs, and even applied modified classification for gastrointestinal NENs).

Necrosis considered an obligatory feature for lung NENs classification, and the number and extent of necrotic foci rise with a decrease in tumors differentiation level. This statement was also confirmed by the results of our study. But in 19 (29.7%) specimens of lung NECs (11 SCLC / 8 LCNEC) only small foci of necrosis were found. Probably because 14 (73.7%) of 19 samples were biopsies, and 8 (57.6%) of them appeared to be small or crushed. 11 (17.2%) samples of poorly differentiated lung NENs (8 SCLC / 3 LCNEC) didn't show any necrosis; 7 (63.7%) of these 11 specimens were biopsies, rather small or extensively crushed.

Morphology represents the first cornerstone for the differential diagnosis between NETs and

NECs. Combination of morphological features and Ki-67 proliferative index improves the ability of this distinction, which has important clinical implications.

Ki-67 is required to estimate tumor grade, especially in small biopsies with crush artifacts impairing the morphological examination. For a while Ki-67 was not a diagnostic criteria for lung NENs grading, especially for distinguishing TC from AC, because of certain overlapping between different histological subtypes. But Ki-67 is much more reliable and convenient to use than mitotic rate, and less time-consuming. Ki-67 considered the ICH “golden standard” in oncopathomorphology. The Ki-67 cut-offs for lung NENs grading have changed several times which caused differences in their classification and distribution in different studies. According to the latest guidelines, Ki-67 up to 5% considered grade 1 (TC), up to 30% (AC), and  $\geq 30\%$  — grade 3 (LCNEC and SCLC). But SCLC usually show the highest Ki-67 rates. Likewise, in our study mean Ki-67 index in LCNECs was 54.4% (CI 95% (45.5–63.2)), in SCLCs — 63.4% (CI 95% (58.5–68.2)). Ki-67 ratio exceeded 50% in 46 (71.9%) NECs (35 SCLC / 11 LCNEC), 75% — in 13 (20.3%) NECs (9 SCLC / 4 LCNEC), in 5 (7.8%) samples Ki-67 reached 90–100% (3 SCLC / 2 LCNEC). Primary high-grade lung NENs, diagnosed on small biopsies, showing classic LCNEC or SCLC morphology, and extremely high Ki-67 index, often are characterized by very aggressive clinical behavior.

During the process of malignant transformation, tumor cells retain some of the functional characteristics which are specific to their sight of origin and can be easily identified by certain ICH markers expression.

Positive staining for TTF-1 and CK7 helps to distinguish pulmonary from gastrointestinal NENs. Different subtypes of lung NENs are variably stained by TTF-1 and CK7. TTF-1 expression was more specific for TC and AC, however, CK7 staining was more stable in low-differentiated malignancies. In the current study 28 (57.1%) NETs were positive for TTF-1 and 32 (65.3%) — for CK7. While only 28 (43.8%) NECs showed positive TTF-1 staining, CK7 expression was observed in 38 (59.4%) samples.

The combination of NE morphological features and positive staining for at least one NE marker was suggestive of the diagnosis of the lung NEN.

It was noticed that 10–20% of lung NECs are positive with one NE marker. In the current study there were 7 (10.9%) of such specimens. But in most cases LCNEC and SCLC were positive for two NE markers.

The staining of each NE marker varies among the histological subtypes of lung NENs and decreases in low-differentiated NECs. In the current study Chr A expression decreased and disappeared rather quickly with tumor progressing, while many high-grade NECs still show positive Syn and CD56 staining. CD56 was a reliable mark to confirm a diagnosis in dedifferentiated lung NECs that lost their ability to express other NE markers. CD56 expression was seen in 18 specimens, and 7 (38.9%) of them (6 SCLC / 1 LCNEC) were negative for Chr A and Syn. It is most likely that CD56 may be considered an indicator of SCLC rather than general NE marker.

According to the results of our study, the correlation of ICH markers expression with necrosis, Ki-67 ratio and tumor grade was significant only for Chr A (Spearman's rank correlation). All other tested options, for other biomarkers were not statistically significant.

The strong positive correlation ( $p < 0.01$ ) was seen for Chr A and TTF-1, also between Chr A and CK7. Most highly and moderately differentiated lung NENs showed strong or medium TTF-1 expression. As the tumors' differentiation decreased, these markers expression diminished or disappeared. However, CK7 values remained relatively stable even in poorly differentiated NECs.

Strong negative correlation ( $p < 0.05$ ) was revealed between Chr A expression and key points (maybe better use the word features?), used for lung NENs classification. Chr A expression strongly correlated with necrosis presence and extent, with Ki-67 ratio, and with tumor grade. Numerous and extent necroses, high Ki-67 index, and high grade are for poorly differentiated lung NENs, so, many of these malignancies appear to be Chr A-negative. If pulmonary NEN doesn't

express Chr A, it may testify in favor of a tumor progressing.

### Conclusion

Lung NENs is a heterogeneous group of high- and low-grade malignancies arising from NE cells and classified into four histological subtypes, namely TC, AC, LCNEC and SCLC. Despite the rarity, bronchopulmonary NENs are rising in incidence over few past decades (which may be related to improvements in imaging and pathological diagnostic techniques) and make up about 20% of all lung malignancies with a large prevalence of NECs. Pulmonary NENs diagnosed based on organoid morphology, mitotic count, necrosis features and presence of NE markers. ICH staining is the commonly used specialized technique that notably improves diagnostic accuracy at lung NENs. But sometimes there is a lack of concordance of ICH markers and morphological criteria for bronchopulmonary NENs diagnosis and grading. Thus, there is a need to study correlations between biomarkers expression and key morphological features (tumor cells proliferation, necrosis, and grade) in lung NENs, and to identify statistically robust markers.

In the current study the strong positive correlation between Chr A expression and markers of primary lung origin of the tumor (TTF-1 and CK7) was found. All these three markers are mainly expressed in highly and moderately differentiated pulmonary NENs (especially Chr A and TTF-1).

Also, strong negative correlation was seen between Chr A expression and necrosis, proliferative index (Ki-67), and tumor grade.

Decrease or loss of Chr A expression reliably indicates tumor progression. Chr A expression can be used as an additional tool for lung NENs grading.

Limitation of the current study: retrospective analysis, and relatively small sample range; distribution of lung NENs subtypes differs from the generally accepted.

Further prospective studies on larger samples are needed to overcome the mentioned limitations and to determine the clinical value of Chr A expression.



### Financing

The current study was performed as part of research work “Development of histological and molecular-biological criteria for differential diagnosis of tumors and precancerous changes in organs and their prognostic value” (state registration #0119U101131).

### Conflict of interests

The authors have no conflict of interest to declare.

### Consent to publication

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

### ORCID ID and AUTHORS CONTRIBUTION

[0000-0001-9171-9237](https://orcid.org/0000-0001-9171-9237) (A,B,C,D) Chytaieva Halyna

[0000-0001-6169-5190](https://orcid.org/0000-0001-6169-5190) (B,E) Shkurupii Bohdana

[0000-0001-6838-9970](https://orcid.org/0000-0001-6838-9970) (A,E,F) Zakhartseva Liubov

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

- Basuroy R., Bouvier C., & Srirajaskanthan R. (2018). Delays and routes to diagnosis of neuroendocrine tumours. *BMC Cancer*, 18(1): 1122. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-5057-3>
- Bellizzi A.M. (2020). Immunohistochemistry in the diagnosis and classification of neuroendocrine neoplasms: what can brown do for you? *Human Pathology*, 96: 8–33. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2019.12.02>
- Borzuk A.C. (2020). Pulmonary neuroendocrine tumors. *Surgical Pathology Clinics*, 13(1): 35–55. <https://doi.org/10.1016/j.path.2019.10.002>
- Broder M.S., Cai B., Chang E., & Neary M.P. (2018). Incidence and prevalence of neuroendocrine tumors of the lung: analysis of a US commercial insurance claim database. *BMC Pulmonary Medicine*, 18(1): 135. <https://doi.org/10.1186/s12890-018-0678-5>
- Cadioli A., Rossi G., & Colby T.V. (2014). Lung cancer histologic and immunohistochemical heterogeneity in the era of molecular therapies: analysis of 172 consecutive surgically resected, entirely sampled pulmonary carcinomas. *The American Journal of Surgical Pathology*, 38(4): 502–509. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000154>
- Cai Y.C., Banner B., & Odze R.D. (2001). Cytokeratin 7 and 20 and thyroid transcription factor 1 can help distinguish pulmonary from gastrointestinal carcinoid and pancreatic endocrine tumors. *Human Pathology*, 32(10): 1087–1093. <https://doi.org/10.1053/hupa.2001.28245>
- Di Giacinto P., Rota F., Rizza L., Campana D., Isidori A., Lania A., ... Baldelli R. (2018). Chromogranin A: from laboratory to clinical aspects of patients with neuroendocrine tumors. *International Journal of Endocrinology*, 2018:8126087. <https://doi.org/10.1155/2018/8126087>
- Garg R., Bal A., & Singh H. (2019). Proliferation marker (Ki67) in sub-categorization of neuroendocrine tumors of the lung. *Turk. Patoloji Derg*, 35(1): 15–20. <https://doi.org/10.5146/tjpath.2018.01436>
- Gkolfinopoulos S., Tsapakidis K., & Kountourakis P. (2017). Chromogranin A as a valid marker in oncology: Clinical application or false hopes? *World Journal of Methodology*, 7(1): 9–15. <https://doi.org/10.5662/wjm.v7.i1.9>
- Gur'yanov V.G., Lyakh Yu.E., & Parii V.D. (2018). Posibnik z biostatistiki. Analiz rezul'tativ medichnikh doslidzhen' u paketi EZR (R-STATISTICS) / Navchal'nii posibnik. [in Ukr.]. Handbook on biostatistics. Analysis of the results of medical research in the EZR package (R-STATISTICS). Kyiv: Vistka, 206 p.
- Hendifar A.E., Marchevsky A.M., Tuli R. (2017). Neuroendocrine tumors of the lung: current challenges and advances in the diagnosis and management of well-differentiated disease. *Journal of Thoracic Oncology*, 12(3): 425–436. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.11.2222>
- Hoffland J., Kaltsas G., de Herder W.W. (2019). Advances in the diagnosis and management of well-differentiated neuroendocrine neoplasms. *Endocrine Reviews*, 41(2): 371–403. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnz004>
- Hung Y.P. Neuroendocrine tumors of the lung: updates and diagnostic pitfalls. (2019). *Surgical Pathology Clinics*, 12(4): 1055–1071 <https://doi.org/10.1016/j.path.2019.08.012>
- Inzani F., Petrone G., & Rindi G. (2017). Cyto-histology in NET: what is necessary today and what is future? *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 18(4): 381–391. <https://doi.org/10.1007/s1154-017-9428-x>

Jackson A.C., Rosenthal A., Cattoni M., Bograd A.J., Farivar A.S., Aye R.W., ... Louie B.E. (2020). A staging system for neuroendocrine tumors of the lung needs to incorporate histological grade. *The Annals of Thoracic Surgery*, 109(4): 1009–1018. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2019.09.053>

Kriegsmann K., Zgorzelski C., Muley T., Christopoulos P., Thomas M., Winter H., ... Kriegsmann M. (2021). Role of synaptophysin, chromogranin and CD56 in adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the lung lacking morphological features of neuroendocrine differentiation: a retrospective large-scale study on 1170 tissue samples. *BMC Cancer*, 21(1): 486. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-08140-9>

Kyriakopoulos G., Mavroeidi V., & Alexandraki K.I. (2018). Histopathological, immunohistochemical, genetic and molecular markers of neuroendocrine neoplasms. *Annals of Translational Medicine*, 6(12): 252. <https://doi.org/10.21037/atm.2018.06.27>

La Rosa S., Uccella S. (2021). Classification of neuroendocrine neoplasms: lights and shadows. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 22(3): 527–538. <https://doi.org/10.1007/s11154-020-09612-2>

Marchevsky A.M., Hendifar A., Walts A.E. (2018). The use of Ki-67 labeling index to grade pulmonary well-differentiated neuroendocrine neoplasms: current best evidence. *Modern Pathology*, 31(10): 1523–1531. <https://doi.org/10.1038/s41379-018-0076-9>

Melosky B. (2017). Low grade neuroendocrine tumors of the lung. *Frontiers in Oncology*, 7: 119. <https://doi.org/10.3389/fonc.2017.00119>

Naheed S., Holden C., & Pelosi G. (2019). The utility of Ki-67 as a prognostic biomarker in pulmonary neuroendocrine tumors: protocol for a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*, 9(8): e031531. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-031531>

Oronsky B., Ma P.C., Morgensztern D., & Carter C.A. (2017). Nothing but NET: a review of neuroendocrine tumors and carcinomas. *Neoplasia*, 19(12): 991–1002. <https://doi.org/10.1016/j.neo.2017.09.002>

Pelosi G., Scarpa A., & Sonzogni A. (2016). The impact of immunohistochemistry on the classification of lung tumors. *Expert Review of Respiratory Medicine*, 2016; 10 (10): 1105–1121. <https://doi.org/10.1080/17476348.2017.1235975>

Pelosi G., Sonzogni A., Harari S., Albini A., Bresaola E., Marchio C., ... Papotti M. (2017). Classification of pulmonary neuroendocrine tumors: new insights. *Translational Lung Cancer Research*, 6 (5): 513–529. <https://doi.org/10.21037/tlcr.2017.09.04>

Pericleous M., Karpathakis A., Toumpanakis C., Lumgair H., Reiner J., Marelli L., ... Caplin M.E. (2018). Well-differentiated bronchial neuroendocrine tumors: Clinical management and outcomes in 105 patients. *The Clinical Respiratory Journal*, 12(3): 904–914. <https://doi.org/10.1111/crj.12603>

Rindi G., Inzani F. (2020). Neuroendocrine neoplasms update: toward universal nomenclature. *Endocrine-related Cancer*, 27(6): R211–R218. <https://doi.org/10.1530/ERC-20-0036>

Sadrzadeh H., & Kline G. (Eds.) (2017). *Endocrine biomarkers: clinical aspects and laboratory determinations*. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/C2014-0-03865-8>

Singh S., Granberg D., Wolin E., Warner R., Sissons M., Kolarova T., ... Leyden J. (2017). Patient-reported burden of a neuroendocrine tumor (NET) diagnosis: results from the First Global Survey of Patients with METs. *Journal of Global Oncology*. *Oncol.*, 3 (1): 43–53. <https://doi.org/10.1200/JGO.2015.002980>

Sugimoto A., Umemura S., Miyoshi T., Nakai T., Kuroe T., Nosaki K., ... Ishii G. (2021). High proportion of tumor necrosis predicts poor survival in surgically resected high-grade neuroendocrine carcinoma of the lung. *Lung Cancer*, 157: 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2021.05.018>

Thoracic Tumors. WHO Classification of Tumors (2021). 5th ed. P.127–192. ISBN-13: 978-9283245063.

Umakanthan S., Chalapathi Rao A.V., Mohammed W. (2021). Role of immunohistochemistry markers in neoplastic lung lesions. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 17(6): 1382–1388. [https://doi.org/10.4103/jcrt.JCRT\\_187\\_19](https://doi.org/10.4103/jcrt.JCRT_187_19)

Wang H., Sun L., Bao H., Wang A., Zhang P., Wu X., ... Lu M. (2019). Genomic dissection of gastrointestinal and lung neuroendocrine neoplasm. *Clin. J. Cancer Res.*, 31(6): 918–929. <https://doi.org/10.21147/j.jssn.1000-6904.2019.06.08>

Yatabe Y., Dacic S., Boreczuk A.C., Warth A., Russell P.A., Lantuejoul S., ... Moreira A.L. (2019). Best practices recommendations for diagnostic immunohistochemistry in lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology*, 14(3): 377–407. <https://doi.org/10.1016/j.tho.2018.12.005>

## Кореляція між експресією імуногістохімічних маркерів та морфологічними критеріями у нейроендокринних новоутвореннях легень

Читаєва Галина<sup>1</sup>, Шкурупій Богдана<sup>1</sup>, Захарцева Любов<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Кафедра патологічної анатомії, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

<sup>2</sup> Відділення патологічної анатомії Київського міського онкологічного центру, м. Київ, Україна

### Address for correspondence:

Chytaieva Halyna

E-mail: [h.chytaieva@gmail.com](mailto:h.chytaieva@gmail.com)

**Анотація:** нейроендокринні новоутворення легень включають досить гетерогенні та рідкісні пухлини, для яких зазвичай характерні неспецифічні, «стерті» клінічні прояви, що ускладнює встановлення правильного діагнозу або спричиняє суттєву його затримку. Коректна діагностика та класифікація нейроендокринних новоутворень легень потребують вдосконалення. Гістологічне дослідження має бути доповнене імуногістохімічними тестами з метою верифікації нейроендокринного компонента, оцінки проліферативного індексу клітин пухлини, та підтвердження її бронхо-легеневого походження. Імуногістохімічне дослідження є особливо важливим у випадку малих або крап-біопсій, які складають понад 50% усіх зразків при нейроендокринних новоутвореннях легень. Сучасна класифікація нейроендокринних новоутворень легень та визначення ступеня їх диференціювання здійснюються за морфологічними критеріями. Експресія імуногістохімічних маркерів є досить варіабельною у різних гістологічних підтипах бронхо-легеневих нейроендокринних новоутворень, часто дані є описовими, їх кореляція з морфологічними ознаками вивчена недостатньо. Метою даного дослідження було визначення статистично значущої кореляції між експресією різних імуногістохімічних маркерів та некрозом, проліферативним індексом (рівень Ki-67) і ступенем диференціювання бронхо-легеневих нейроендокринних новоутворень. В дослідженні використані гістологічні блоки нейроендокринних новоутворень легень 113 пацієнтів — матеріал 36 резекцій і 77 біопсій (54,5% біопсій виявилися малими або роздробленими). Вибірка складалася з 91 пацієнта чоловічої статі та 22 жіночої; вік хворих від 19 до 77 років, у середньому 59,2 року ДІ 95% (56,9–61,4). Гістологічне дослідження (включаючи визначення нейроендокринної морфології, некрозу, ступеня диференціювання пухлини) проведене в усіх випадках. Також проведене імуногістохімічне дослідження до призначення хворим хімотерапії (з використанням маркерів Chr A, Syn, CD56, TTF-1, CK7 та Ki-67). Всі морфологічні та імуногістохімічні дані оцінювалися двома незалежними патологами без доступу до клінічних даних пацієнта. Всі спостереження класифіковані за WHO Thoracic Tumors Classification (2021 р.). Вибірка була цензурованою. У дослідженні використані методи непараметричної статистики (рангова кореляція Спірмена). Виявлений сильний кореляційний зв'язок ( $p < 0.05$ ) між експресією Chr A та імуногістохімічних маркерів первинних пухлин легень (TTF-1 і CK7), які переважно відзначають у високо та помірно диференційованих нейроендокринних новоутвореннях. Також виявлена позитивна кореляція між експресією маркерів TTF-1 і CK7 ( $p < 0.01$ ). Визначений сильний негативний кореляційний зв'язок ( $p < 0.05$ ) між реакцією на Chr A та наявністю і вираженістю вогнищ некрозу; між експресією Chr A і проліферацією пухлинних клітин (рівень Ki-67) ( $p < 0.01$ ); а також між Chr A та ступенем диференціювання пухлини ( $p < 0.01$ ). Кореляційний зв'язок між

експресією імуногістохімічних маркерів, некрозом, рівнем Ki-67 та ступенем диференціювання пухлини виявився статистично достовірним лише для Chr A. Решта перевірених комбінацій показників, для інших маркерів не були статистично значущими. Визначено, що зниження або втрата експресії Chr A є надійним свідченням пухлинної прогресії. Експресія Chr A може бути використана як додатковий інструмент для розподілу нейроендокринних новоутворень легень за ступенем злоякісності.

**Ключові слова:** нейроендокринні пухлини, гістологія, імуногістохімія, новоутворення легень, хромогранін А.



© 2022 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 616.36-008.5-02-006-06:616.361-002]-07-089  
[https://doi.org/10.32345/USMYJ.1\(128\).2022.19-27](https://doi.org/10.32345/USMYJ.1(128).2022.19-27)

Received: January 18, 2022

Accepted: February 27, 2022

## **C-Reactive protein / prealbumin coefficient, as a new marker in diagnosis and monitoring of the treatment efficacy in patients with malignant obstructive jaundice, complicated by ascending cholangitis**

Levchenko Liudmyla, Dronov Olexii

Department of General Surgery № 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

### **Address for correspondence:**

Levchenko Liudmyla

E-mail: [lev4enkolv@gmail.com](mailto:lev4enkolv@gmail.com)

**Abstract:** *preoperative ascending cholangitis is one of the main factors of unsatisfactory treatment outcomes and prognosis in patients with malignant obstructive jaundice. The aim of our study was to evaluate the diagnostic value of CRP /PA coefficient in preoperative ascending cholangitis diagnosis, the effectiveness of preoperative preparation and the possibility of infectious complications, which will improve the treatment quality and prognosis of this cohort of patients. The end points of the study were: to determine the reference rate of the CRP/PA coefficient; to evaluate the coefficient value for cholangitis and its severity at the stages of treatment; assess its importance in detecting postoperative infectious complications. A one-center prospective study of the treatment results of 84 patients who underwent biliary decompression in the preoperative period was conducted. All patients were diagnosed with preoperative ascending cholangitis according to the Tokyo Guidelines, 2018 criteria - I grade - in 48 (57.1%) patients, II grade - in 36 (42.9%) patients. It was determined that the median CRP/PA in healthy patients was 0.01 (0.01-0.02) of the main surgical intervention was significantly higher - 0.21 (0.13-0.45) and 0.02 (0.01-0.03) than in healthy individuals - 0.01 (0.01-0.02) );  $p < 0.001$  and  $p = 0.004$ , respectively, we found a statistically difference between the medians of the CRP/PA level in patients with mild to moderate preoperative ascending cholangitis ( $p < 0.001$ ), which is confirmed by the correlation between the severity grade of cholangitis and CRP/PA value ( $r = 0,381$ ,  $p < 0,001$ ). It was found that the preoperative biliary drainage increases the probability of reducing the CRP/PA level by 18% ( $R = 0,42$ ,  $R_2 = 0,18$ ,  $p < 0,001$ ), increase CRP/PA level before drainage is associated with the presence of mixed biliary tract infection in 25% cases ( $R_2$  (Nagelkerke) = 0.25,  $p = 0.002$ ) and it's also associated with an increased the rate of infectious complications from postoperative wound by 18.9% ( $R_2$  (Nagelkerke) = 0.189,  $p = 0.005$ ). CRP/PA coefficient may indicate preoperative ascending cholangitis diagnosis and its severity in patients with malignant obstructive jaundice. Increase CRP/PA level before preoperative biliary drainage is associated with the presence of mixed biliary tract flora and possibility of infectious complications. The dynamics of the coefficient value can show the efficacy of preoperative preparation after biliary decompression and predict correct time for surgery, which improves the treatment prognosis in postoperative period.*

**Key words:** cholangitis, jaundice, bile ducts, decompression, prealbumin



## Introduction

Preoperative ascending cholangitis (PAC) is one of the main factors of unsatisfactory treatment outcomes and prognosis in patients with malignant obstructive jaundice (MOJ) (Pavlidis ET & Pavlidis TE, 2018, Ahmed, 2018). The gold standard for the PAC diagnosis is the Tokyo Guidelines 2018 recommendation, based on evidence of systemic inflammation, cholestasis and biliary obstruction, including assessment of the severity of acute cholangitis, and have prognostic value in the treatment and choice of appropriate method and time of invasive intervention (Adler & McEntire, 2018). Biliary infection is the most common complication of PAC and according to the literature review occurs in approximately 25% of cases (Muessle et al., 2018, Sulzer & Ocuin, 2019). The development of biliary infection in PAC increases the probability of mortality by almost 2.7 times, and its level can reach 24% (Wang et al., 2018, Darnell et al., 2021). Infectious inflammation of the biliary tract leads to cytotoxic damage to the liver parenchyma, accompanied by a decrease in its protein-synthesizing function, and systemic immunosuppression (Koch et al., 2015). Biliary tract inflammation leads to cytotoxic damage to the liver parenchyma, accompanied by a decrease in its protein-synthesizing function, and systemic immunosuppression (Koch et al., 2015 a). Untimely diagnosis of infected PAC contributes to the development of systemic endotoxemia and, as a consequence, decompensated multiorgan dysfunction, which worsens the clinical course and prognosis (Pavlidis et al., 2018 a). Therefore, early diagnosis of infected PAC is a key factor in improving the effectiveness of treatment of such patients. One of the main treatment methods of MOJ is biliary decompression, which reduces systemic and portal endotoxemia, restores phagocytic and immune function, improves the nutritional status of patients (Gouma et al., 1986, Scott-Conner & Grogan, 1994, Peter et al., 2001). However, the question of the feasibility of preoperative biliary drainage (PBD) is still debate, because, according to some authors, may increase the risk of infectious postoperative complications ( Lee PJ et al., 2018, Lee H et al., 2018, Moole et al., 2016, Scheufele et al., 2017). At the same time, other studies have shown that PAC may be

an independent etiological factor that worsens the prognosis of treatment, regardless of biliary decompression (Akashi et al., 2020, Endo et al., 2019). Recently, researchers have been paying attention to the study of additional criteria for early diagnosis and effectiveness of patients treatment with MOJ complicated by infected PAC. The role of the C-reactive protein/Prealbumin (CRP/PA) coefficient as a marker of the body's systemic inflammatory response is being actively studied. Recent studies have shown that an increase in the PSA/PA ratio is observed within a few hours of the onset of infection and correlates with the severity of septic conditions (Salveti et al., 2018, Lin et al., 2020). A systematic literature review did not reveal any studies devoted to the study of this marker as a diagnostic criterion for infected PAC in MOJ. In our opinion, given the peculiarities of the pathogenesis of the biliary tract infection in this pathology, which is associated with the development of systemic inflammation, the assessment of CRP/PA coefficient may be a new diagnostic marker for early diagnosis of biliary infection in this category of patients.

### Aim

The aim of our study was to evaluate the diagnostic value of CRP / PA coefficient in PAC diagnosis, which can improve the quality and prognosis of patients treatment with MOJ.

### Materials and methods

The study design- is a prospective single-center cohort study. The study included 84 patients with MOJ, who were treated at the clinical base of the Department of General Surgery №1, Bogomolets National Medical University, in the 2016-2021 periods.

*Inclusion criteria* - MOJ, morphological verification of the primary tumor, resectability of the primary tumor of the pancreatobiliary region, age of patients over 18 years, patient consent to participate in the study and subsequent outpatient monitoring. *Non-inclusion criteria* - carrying out any invasive interventions on the biliary tract for the underlying disease before hospitalization, history of cholecystectomy up to 6 months before diagnosis of the underlying disease, ASA V-VI surgery risk, IV clinical oncological patients group, acute surgical pathology not related to the underlying disease, decompensated comorbid pathology. *Ex-*



*clusion criteria* - the patient's refusal of diagnosis and treatment at any stage of the study, the death of the patient, not related to the underlying disease. The diagnosis of ascending cholangitis was verified according to the Tokyo Guidelines, 2018 criteria, the severity of cholangitis was determined by TG18 calculator (<https://www.mdcalc.com/tokyo-guidelines-acute-cholangitis-2018>). The treatment plan was determined after discussion at a multidisciplinary conference, taking into account the results of preoperative examination. The main indications for biliary decompression were - acute ascending cholangitis, hyperbilirubinemia > 250 μmol /l, severe nutritional deficiency, delayed surgical treatment (Le Bian et al., 2018). All patients (n = 84) enrolled in the study underwent PBD- endobiliary stenting performed 56 (66.7%) patients, 28 (33.3%) patients underwent percutaneous-transhepatic biliary drainage. General characteristics of patients and the main tumor disease in the study group are shown in tables 1 and 2.

**Table 1.** Characteristics of patients in study groups

Characteristic	PBD (n=84)
Age *	62 (56-69)
Men, n (%)	50
Women, n (%)	24
BMI*, kg/cm <sup>2</sup>	26,4 (23,8-28,6)
Comorbidity, n (%)	45
ASA class	
II	3
III	21
IV	60

Note. \* Median (QI-QIII); PBD - preoperative biliary decompression; BMI - body mass index; ASA (American Society of Anesthesiologists) - Physical Status Classification System

**Table 2.** Characteristics of the underlying tumor disease in the study groups

Characteristic	PBD (n=84)
<b>Histological type of tumor</b>	
Adenocarcinoma	84
<b>Histological differentiation degree</b>	
G2	69
G3	15
<b>Localization of the primary tumor</b>	
Pancreas	55
Choledohus	9
Papillae Vateri	16
Duodenum	3
<b>TNM stage</b>	
T1	5
T2	47
T3	28
T4	4
N0	56
N1	28
M0	84
<b>Clinical staging</b>	
Stage I	17
Stage II	42
Stage III	25

Laboratory diagnostics was performed by the Roche/Hitachi cobas c 311 analyzer. The level of C-reactive protein (CRP) and prealbumin (PA) was determined by immunoturbidimetric method, reference values of CRP - <10 mg/l, PA-200-400 mg/l. The calculation of the CRP / PA ratio was carried out according to the formula:

$$\text{Coefficient CRP/PA} = \frac{\text{CRP level}}{\text{PA level}}$$

where, CRP - C-reactive protein, PA - prealbumin. To determine the reference rate of the CRP / PA ratio and compare the results obtained with PAC, we determined the value of this ratio in 30 healthy individuals aged 24 to 44 years. The co-

efficient in the study groups was determined at the time of PBD and before the main surgery. *Research endpoints* 1. Determine the reference rate of the CRP/PA coefficient; 2. Evaluate the CRP/PA coefficient in cholangitis and its severity at different stages of treatment; 3. Assess the significance of the CRP/PA ratio in the detection of postoperative infectious complications. *Statistical analysis* was performed using the U Mann-Whitney test, correlation Phi, V Cramer, Spearman analysis, logistic regression analysis using the statistical program SPSS 22.0 for Windows.

### Results

The median CRP/PA coefficient in healthy individuals was 0.01 (0.01-0.02). The maximum value of this indicator was 0.03, the minimum - 0.0. The median CRP/PA at the time of decompression was 0.21 (0.13-0.45), and at the time of surgery - 0.02 (0.01-0.03). A comparative analysis of the mean values of the CRP/PA coefficient in healthy individuals and patients in group with PBD found that the median of this coefficient in patients with PAC at the time of drainage and major surgery was statistically significantly higher - 0.21 (0.13-0.45) and 0.02 (0.01-0.03) than in healthy individuals - 0.01 (0.01-0.02);  $p < 0.001$  and  $p = 0.004$ , respectively (Fig.1 and Fig. 2).

Using quadratic nonlinear regression, it was found that PBD increases the probability of reducing the CRP/PA coefficient by 18% ( $R = 0.42$ ,  $R^2 = 0.18$ ,  $p < 0.001$ ). All patients ( $n = 84$ ) who underwent PBD were diagnosed with PAC: I grade of severity - in 48 (57.1%) patients, II grade - in 36 (42.9%). In patients with mild cholangitis before PBD, the median CRP/PA levels was 0.16 (0.07-0.33), the minimum value was 0.03, and the maximum was 0.6. The CRP/PA levels in patients with moderate PAC corresponded to a value of 0.38 (0.19; 0.53): minimum - 0.05, maximum - 2.2. Using the U Mann - Whitney test for independent samples reveal, a statistically significant difference between the medians of the CRP/PA coefficient in study group patients for mild and moderate ascending cholangitis ( $p < 0.001$ ) (Fig. 5).

Correlation analysis using Phi and V Cramer coefficients showed a correlation between the severity of cholangitis and CRP/PA levels

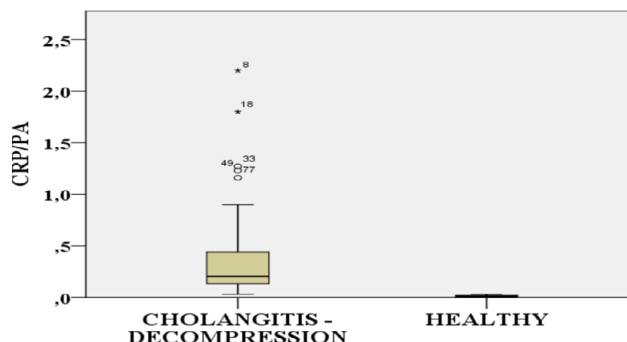


Fig. 1. Medians of CRP/PA coefficient in healthy and PBD group patients

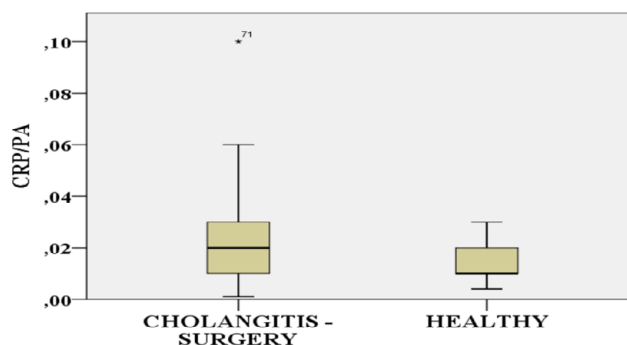


Fig. 2. Medians of CRP/PA coefficient in PBD group patients at the time of major surgery and healthy individuals In study group, the median CRP/PA coefficient at the time of surgery was statistically significantly reduced compared with the stage of decompression ( $p < 0.001$ ) (Fig. 3).

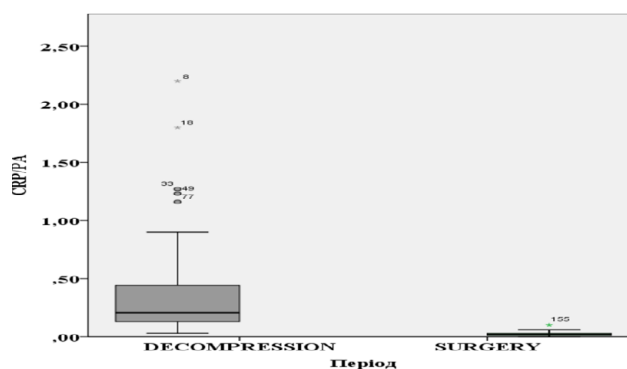
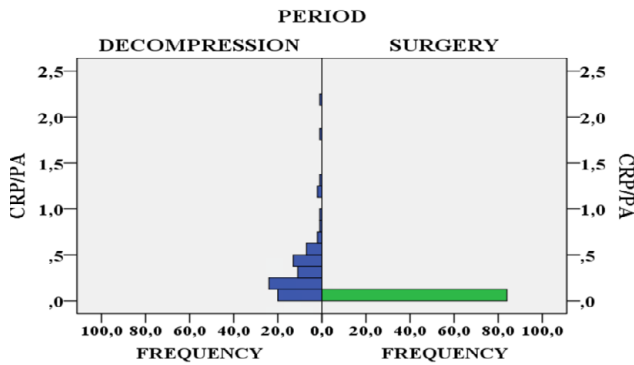
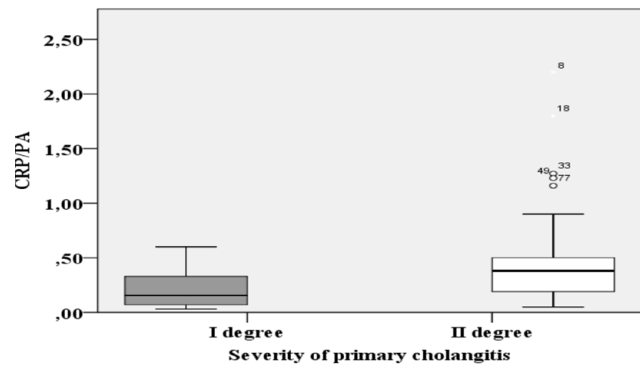


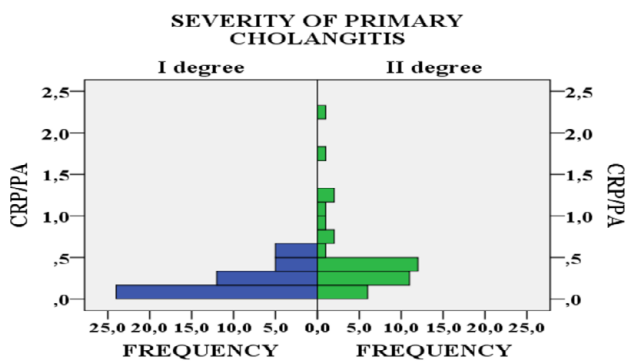
Fig.3. Medians of the CRP/PA coefficient at the time of decompression and at the time of surgery Spearman's correlation analysis showed a direct moderate relationship between CRP/PA levels at the time of biliary decompression and before major surgery ( $r = 0.436$ ,  $p < 0.001$ ). Thus, before drainage, the range of CRP/PA coefficient value was 0.03 - 2.2, and at the time of the main surgery - 0.001-0.1 (Fig.4).



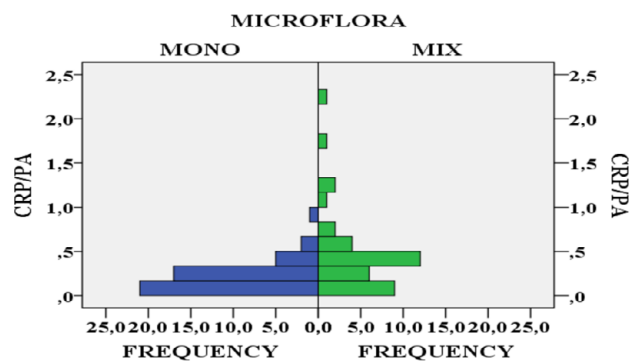
**Fig. 4.** Distribution of CRP/ PA levels depending on the treatment period



**Fig. 5.** Medians of CRP/ PA coefficient depending on the severity of PAC



**Fig.6.** Distribution of CRP / Prealbumin levels depending on the severity of PAC



**Fig.7.** Distribution of the CRP/ PA level depending on contamination degree There was no statistically significant correlation between the CRP/ PA level and the duration of cholangitis before PBD ( $r = 0.005$ ,  $p = 0.964$ ), the presence of antibiotic resistance ( $r = 0.087$ ,  $p = 0.425$ ) and antibiotic therapy before drainage ( $r = 0.105$ ,  $p = 0.334$ ).

( $r = 0.381$ ,  $p < 0.001$ ). In particular, the coefficient in the range of 0.03-0.6 was statistically more frequent in cholangitis of mild severity, and 0.6-2.2 - in cholangitis of moderate severity (Fig.6).

Logistic regression analysis found that increasing the severity of PAC elevate the probability of raising the level of CRP/ PA at the time of decompression by 24% ( $R^2$  (Nagelkerke) = 0.24,  $p = 0.002$ ). There was also a statistically correlation between the degree of contamination and the indicators of the CRP/ PA value ( $r = 0.226$ ,  $p = 0.038$ ) in study group of patients. In particular, the coefficient in the range of 0.03-0.6 was statistically more often observed in monoflora, and 0.6-2.2 - in mixed infection (Fig. 7).

### Discussion

CRP- protein synthesized by hepatocytes, mainly regulated by IL-6, is a sensitive and rapid marker, due to a short half-life of about 19 hours, confirming the presence of infection and inflammatory diseases. PA is a glycoprotein synthesized by the liver and is a direct indicator of damage to its parenchyma, its value also decreases with nu-

tritional deficiency, the presence of infection (Xie et al., 2011). PA has a similar synthetic route as albumin, but has a much shorter half-life of about 2 days and higher sensitivity and specificity in assessing liver function and malnutrition. The level of serum PA is almost unaffected by infusion of albumin solution or blood transfusion (Devakonda et al., 2008). The study by Li, J et al., 2021 showed that preoperative serum PA levels, rather than albumin levels, were independently associated with early postoperative morbidity and mortality, as well as postoperative hepatic failure in

patients who underwent liver resection for hepatocellular carcinoma. Shen et al., 2020 in multifactorial analysis defined that the level of PA <150 mg/l as an independent predictor of postoperative complications in patients with MOJ. PA is also a negative acute phase protein of the of inflammatory processes. In this regard, in order to differentiate the inflammatory decrease in prealbumin concentration from nutritional deficiency, it is necessary to simultaneously determine another acute phase protein, such as CRP. If the CRP concentration is normal, then the low concentration of PA due to protein deficiency and on the contrary (conversely), with elevated CRP levels, low concentration of PA can not be regarded as a sign of eating disorders (Kishkun, AA., 2009). The value of the CRP / PA coefficient is more reliable in the diagnosis of the inflammatory process than each marker alone, and its definition is increasingly used in clinical practice (Wang et al., 2019). This coefficient is an indicator that correlates with the severity of sepsis. Pathophysiological changes that confirm this condition are: first, infection, hypoxia and ischemia, which stimulate the formation of large amounts of inflammatory cytokines and oxygen radicals and cause apoptosis of hepatocytes; secondly, liver proteins mainly synthesize acute phase protein against the background of systemic inflammatory response instead of plasma protein; third, hypermetabolism, malnutrition, and hepatic ischemia in patients with sepsis lead to impaired secretory and synthetic liver function (Lin, H., 2020). Prospective study of Pinilla et al., noted that the indicator correlates with the severity of multiple organ failure, and the high value of CRP / PA is associated with negative clinical results. After analyzing the high level of mortality and mortality in acute renal failure, a reliable relationship was found, which was also confirmed in the results of studies by Qiong Hong et al., (Pinilla et al., Qiong Hong et al., 1998 as cited in Xie et al., 2011 a). Li, L et al., 2017 found that the value of CRP / PA > 0.24 (sensitivity 82.1%, specificity 53.8%) is associated with increased mortality and length of hospital stay of patients in the intensive care unit. Analysis by Wang et al., 2019 a has shown a negative association of high rates with adverse

outcomes in the treatment of acute coronary syndrome. Harriman et al., 2011 described the use of this marker as a predictor of gastrointestinal fistula closure, its value below 0.25 indicated the probability of fistula closure in 87% of cases, while a result greater than 1.0 indicated no tissue regeneration. Given the subject of our analysis- CRP / PA level may indicate the presence and severity of PAC, biliary tract contamination, the possibility of infectious complications, the coefficient dynamics after PBD may be an additional marker of treatment in the preoperative period. However, this study should be confirmed by further observations of a larger patients sample.

### **Conclusion**

CRP/PA coefficient may indicate PAC diagnosis and its severity in patients with MOJ. Increase CRP/PA level before preoperative biliary drainage is associated with the presence of mixed biliary tract flora and possibility of infectious complications. The dynamics of the coefficient value can show the efficacy of preoperative preparation after biliary decompression and predict correct time for surgery, which improves the treatment prognosis in postoperative period.

### **Financing**

This study did not receive external financing.

### **Conflict of interest**

The authors state that there is no actual or potential conflict of interest regarding the results of this work with pharmaceutical companies and other organizations whose products and services may be related to the subject of the provided materials.

### **Consent to publication**

The authors have agreed to publish this work from all patients related to the manuscript.

### **ORCID ID and AUTHORS CONTRIBUTION**

[0000-0003-1356-6647](#) (A,B,C,D) Levchenko Liudmyla

[0000-0003-4033-3195](#) (A,E,F) Dronov Olexii

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

- Adler, D. G., & McEntire, D. (2018). Current Management of Ascending Cholangitis. *PRACTICAL GASTROENTEROLOGY*, 29.
- Ahmed, M. (2018). Acute cholangitis-an update. *World journal of gastrointestinal pathophysiology*, 9(1), 1
- Akashi, M., Nagakawa, Y., Hosokawa, Y., Takishita, C., Osakabe, H., Nishino, H., ... & Tsuchida, A. (2020). Preoperative cholangitis is associated with increased surgical site infection following pancreaticoduodenectomy. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*, 27(9), 640-647.
- Darnell, E. P., Wang, T. J., Lumish, M. A., Hernandez-Barco, Y. G., Weniger, M., Casey, B. W., ... & Krishnan, K. (2021). Preoperative cholangitis is an independent risk factor for mortality in patients after pancreatoduodenectomy for pancreatic cancer. *The American Journal of Surgery*, 221(1), 134-140.
- Devakonda, A., George, L., Raoof, S., Esan, A., Saleh, A., & Bernstein, L. H. (2008). Transthyretin as a marker to predict outcome in critically ill patients. *Clinical biochemistry*, 41(14-15), 1126-1130.
- Endo, Y., Noda, H., Watanabe, F., Kakizawa, N., Fukui, T., Kato, T., ... & Rikiyama, T. (2019). Bridge of preoperative biliary drainage is a useful management for patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *Pancreatology*, 19(5), 775-780.
- Gouma DJ, Roughneen PT, Kumar S, et al. Changes in nutritional status associated with obstructive jaundice and biliary drainage in rats. *Am J Clin Nutr*. 1986;44:362–369. <https://doi.org/10.1093/ajcn/44.3.362>
- Harriman, S., Rodych, N., Hayes, P., & Moser, M. A. (2011). The C-reactive protein-to-prealbumin ratio predicts fistula closure. *The American journal of surgery*, 202(2), 175-178.
- Kishkun A. A. Guide to laboratory diagnostic methods: for doctors and paramedics providing the first medical aid. Help / Moscow - GEOTAR-media, 2009.
- Koch, L., Bosk, A., Sasse, M., Ruef, P., & Poeschl, J. (2015). Managing neonatal severe sepsis in Germany: a preliminary survey of current practices. *Klinische Pädiatrie*, 227(01), 23-27.
- Le Bian, A. Z., Fuks, D., Dalla Valle, R., Cesaretti, M., Violi, V., & Costi, R. (2018). Effectiveness and risk of biliary drainage prior to pancreatoduodenectomy: review of current status. *Surgery today*, 48(4), 371-379.
- Lee H, Han Y, Kim JR, et al. Preoperative biliary drainage adversely affects surgical outcomes in periampullary cancer: a retrospective and propensity score-matched analysis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2018;25:206–213. <https://doi.org/10.1002/jhbp.529>
- Lee PJ, Podugu A, Wu D, et al. Preoperative biliary drainage in resectable pancreatic cancer: a systematic review and network meta-analysis. *HPB (Oxford)*. 2018;20:477–486. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2017.12.007>
- Li, J. D., Diao, Y. K., Li, J., Wu, H., Sun, L. Y., Gu, W. M., ... & Yang, T. (2021). Association between preoperative prealbumin level and postoperative mortality and morbidity after hepatic resection for hepatocellular carcinoma: A multicenter study from a HBV-endemic area. *The American Journal of Surgery*, 221(5), 1024-1032.
- Li, L., Dai, L., Wang, X., Wang, Y., Zhou, L., Chen, M., & Wang, H. (2017). Predictive value of the C-reactive protein-to-prealbumin ratio in medical ICU patients. *Biomarkers in Medicine*, 11(4), 329-337.
- Lin, H., Lin, B., & Lin, J. (2020). Cortisol and C-reactive protein/prealbumin ratio for evaluating prognosis in elderly patients with sepsis. *INTERNATIONAL JOURNAL OF CLINICAL AND EXPERIMENTAL MEDICINE*, 13(8), 6136-6141.
- Moole H, Bechtold M, Puli SR. Efficacy of preoperative biliary drainage in malignant obstructive jaundice: a meta-analysis and systematic review. *World J Surg Oncol*. 2016;14:182. <https://doi.org/10.1186/s12957-016-0933-2>
- Muessle, B., Hempel, S., Kahlert, C., Distler, M., Weitz, J., & Welsch, T. (2018). Prognostic impact of bacteremia on morbidity and postoperative management after pancreatoduodenectomy: a systematic review and meta-analysis. *World journal of surgery*, 42(9), 2951-2962. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00268-018-4546-5>
- Pavlidis, E. T., & Pavlidis, T. E. (2018). Pathophysiological consequences of obstructive jaundice and perioperative management. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*, 17(1), 17-21.
- Peter WT, Pisters M, Wayne A, et al. Effect of preoperative biliary decompression on pancreaticoduodenectomy-associated morbidity in 300 consecutive patients. *Ann Surg*. 2001;234:47–55.
- Predictive value of the C-reactive protein-to-prealbumin ratio in medical ICU patients. *Biomarkers in medicine*, 11(4), 329-337.
- Salveti, D. J., Tempel, Z. J., Goldschmidt, E., Colwell, N. A., Angriman, F., Panczykowski, D. M., ... & Okonkwo, D. O. (2018). Low preoperative serum prealbumin levels and the postoperative surgical site infection risk in elective spine surgery: a consecutive series. *Journal of Neurosurgery: Spine*, 29(5), 549-552.



---

Scheufele F, Schorn S, Demir IE, et al. Preoperative biliary stenting versus operation first in jaundiced patients due to malignant lesions in the pancreatic head: a meta-analysis of current literature. *Surgery*. 2017;161:939–950. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2016.11.001>

Scott-Conner CE, Grogan JB. The pathophysiology of biliary obstruction and its effect on phagocytic and immune function. *J Surg Res*. 1994;57:316–336. <https://doi.org/10.1006/jsre.1994.1151>

Shen, Z., Zhang, J., Zhao, S., Zhou, Y., Wang, W., & Shen, B. (2020). Preoperative biliary drainage of severely obstructive jaundiced patients decreases overall postoperative complications after pancreaticoduodenectomy: a retrospective and propensity score-matched analysis. *Pancreatology*, 20(3), 529-536.

Sulzer, J. K., & Ocuin, L. M. (2019). Cholangitis: causes, diagnosis, and management. *Surgical Clinics*, 99(2), 175-184.

Wang, W., Ren, D., Wang, C. S., Li, T., & Yao, H. C. (2019). High sensitivity C-reactive protein to prealbumin ratio measurement as a marker of the prognosis in acute coronary syndrome. *Scientific reports*, 9(1), 1-7.

Xie, Q., Zhou, Y., Xu, Z., Yang, Y., Kuang, D., You, H., ... & Ding, F. (2011). The ratio of CRP to prealbumin levels predict mortality in patients with hospital-acquired acute kidney injury. *BMC nephrology*, 12(1), 1-8.



## Коефіцієнт С-реактивний протеїн / преальбумін, як новий маркер у діагностиці та моніторингу ефективності лікування пацієнтів з обтураційною жовтяницею пухлинного генезу, ускладненою висхідним холангітом

Левченко Людмила, Дронов Олексій

Кафедра загальної хірургії № 1, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

### Address for correspondence:

Levchenko Liudmyla

E-mail: [lev4enkolv@gmail.com](mailto:lev4enkolv@gmail.com)

**Анотація:** Передопераційний висхідний холангіт є одним з основних факторів незадовільних результатів лікування та прогнозу у пацієнтів з обтураційною жовтяницею пухлинного генезу. Метою нашого дослідження було оцінити діагностичну значимість коефіцієнту СРП/ПА в постановці діагнозу ПВХ, в ефективності передопераційної підготовки та можливості розвитку інфекційних ускладнень, для покращення якості та прогнозу лікування даної когорти пацієнтів. Кінцевими точками дослідження було: визначити референтну норму коефіцієнту СРП/ПА; значення коефіцієнта при холангіті і ступеню його тяжкості на етапах лікування; оцінити його значимість у виявленні післяопераційних інфекційних ускладнень. Проведено одноцентрове проспективне дослідження результатів лікування 84 пацієнтів, яким у передопераційному періоді була виконана біліарна декомпресія. У всіх пацієнтів діагностовано передопераційний висхідний холангіт згідно критеріїв Токуо Guidelines, 2018- I ступеню - у 48 (57,1%) пацієнтів, II ступеню - у 36 (42,9%) пацієнтів. Визначено, що медіана коефіцієнту СРП/ПА у здорових осіб склала 0,01 (0,01-0,02), Порівняльний аналіз середніх значень коефіцієнту СРП/ПА у здорових осіб та пацієнтів групи ПБД, показав що медіана даного коефіцієнту на момент дронування та основного оперативного втручання була статистично значимо більшою - 0,21 (0,13-0,45) та 0,02 (0,01-0,03), ніж у здорових осіб - 0,01 (0,01-0,02);  $p < 0,001$  та  $p = 0,004$  відповідно, встановлено статистично значиму різницю між медіанами коефіцієнта СРП/ПА у пацієнтів з легким та середнім ступенем тяжкості передопераційного висхідного холангіту ( $p < 0,001$ ), що підтверджено наявністю кореляційного зв'язку між ступенем тяжкості холангіту та показниками коефіцієнта СРП/ПА ( $r = 0,381$ ,  $p < 0,001$ ), виявлено, що виконання передопераційного біліарного дронування підвищує вірогідність зниження рівня коефіцієнту СРП/ПА на 18% ( $R = 0,42$ ,  $R^2 = 0,18$ ,  $p < 0,001$ ), збільшення рівня коефіцієнту СРП/ПА до дронування пов'язано з наявністю мікст інфекції біліарного тракту у 25% випадків ( $R^2_{(Nagelkerke)} = 0,25$ ,  $p = 0,002$ ), а також асоціюється з підвищенням ймовірності виникнення інфекційних ускладнень з боку післяопераційної рани на 18,9% ( $R^2_{(Nagelkerke)} = 0,189$ ,  $p = 0,005$ ). Коефіцієнт СРП/ПА підтверджує діагноз та ступінь тяжкості передопераційного висхідного холангіту у пацієнтів з обтураційною жовтяницею пухлинного генезу. Підвищення значення коефіцієнта СРП/ПА перед передопераційним біліарним дронуванням пов'язане з наявністю мікст флори жовчі та можливістю розвитку інфекційних ускладнень. Динаміка значення коефіцієнта може показати ефективність передопераційної підготовки після біліарної декомпресії та визначити точні терміни операції, що покращить прогноз лікування у післяопераційному періоді.

**Ключові слова:** холангіт, жовтяниця, обтураційна, декомпресія, С-Реактивний протеїн, преальбумін.



© 2022 by the authors; licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.

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

UDC:616-089:006.015.5  
[https://doi.org/10.32345/USMYJ.1\(128\).2022.28-31](https://doi.org/10.32345/USMYJ.1(128).2022.28-31)

Received: October 15, 2021

Accepted: December 11, 2021

## ERAS protocol in practice of general surgeon. Our experience.

Prykhodko Yevhenii<sup>1</sup>, Ioffe Oleksandr<sup>2</sup>, Stetsenko Oleksandr<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Medical student, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>Department of General Surgery №2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

### Address for correspondence:

Prykhodko Yevhenii

E-mail: [geka.prihodcko@gmail.com](mailto:geka.prihodcko@gmail.com)

**Abstract:** *the concept of Fast track surgery involves long-term reduction of the stress response on the surgery. During a pandemic, the ERAS principles of surgery offer even more relevance, in order to reduce hospital stay and thus reduce the risk of infection. In this study used the method of survey and comparison of data of patients treated at the Department of General Surgery №2 NMU named after O.O. Bogomolets in the period from September 2011 to May 2019, namely - 569 patients who underwent elective surgery using ERAS protocols and minimally invasive surgical interventions. With the using of ERAS protocols was showed that average bed-day was 1.73 days in LHE, 1.43 in LGP, 4.99 in LBI and 4.3 in LOC. Sampling was also performed for different types of surgical interventions: LGP and "open" GP were compared, the average operation time was 117 +/- 35 min and 145 +/- 41 min, respectively, relative to the time spent by the patient in the hospital, the following data were obtained: LGP-2,65 +/- 1, 21 days, and at "open" GP-7,91 +/- 1,52 days. Conclusions: Application of ERAS protocols: reduces pain for the all period of the patient's stay in the hospital, reduces hospital stay, accelerates the return to normal quality of life, reduces the risk of postoperative complications.*

**Key words:** general surgery, analgesia, hernioplasty, cholecystectomy, antiemetics, NSAIDs.

### Introduction

At the edge of the XX -XXI centuries the medical society in Europe have begun to discuss a new concept of perioperative care of surgical patients. Professor Henrik Kehlet (Henrik Kehlet) from Denmark was the developer of this concept. It involves totally breaking management of the traditional perioperative period of patient care - the use of minimal invasive surgery, careful information about upcoming surgical operation, possible complications, behavior in the postoperative period, reduce of pain on all stages of treatment, rejection of starvation in preoperative and early postoperative period, early patient's activation after operations (Polomano et al., 2017), (American Society of Anesthesiologists 2012), (Lidder et al., 2013). Unfortunately it is still not possible

to fully implement these new approaches to daily care in surgical departments in the Ukraine. We tried to explore the possibilities of implementing ERAS protocols in the practice of Ukrainian medical care. What improvements the postulates of these protocols will bring to patients. But in general whether it is expedient to use them in constant surgical activity. (Pędziwiatr et al., 2018)

### Methods

In this study used the method of survey and comparison of data of patients treated at the Department of General Surgery №2 NMU named after O.O. Bogomolets in the period from September 2011 to May 2019, namely - 569 patients who underwent elective surgery using ERAS protocols and minimally invasive surgical interventions. All patients were informed about the use of their data,

Exponent	Control group N=34	Experimental group N=34	P
Pain	6,26 ± 1,52	2,74 ± 1,05	<0,001
Nausea Vomiting (was/wasn't)	22(64,7%) / 12(35,3%)	6(17,6%)/ 28(82,4%)	<0,001
Bloating (was/wasn't)	12(35,3%)/ 22(64,7%)	3(8,8%)/ 31(91,2%)	0,008
Hunger	6,03 ± 1,75	1,97 ± 0,63	<0,001
Thirst	5,94 ± 1,50	2,44 ± 1,16	<0,001
Passage of flatus (was/ wasn't)	3(8,8%)/ 31(91,2%)	25(73,5%)/ 9(26,5%)	<0,001
Stool (was/wasn't)	0/34(100%)	1(2,9%)/ 33(97,1%)	0,321
Weakness	6,47 ± 1,26	2,26 ± 0,86	<0,001
Depression	4,79 ± 1,07	1,50 ± 0,86	<0,001

**Table 1:** “Self-assessment of the patient’s condition on the first postoperative day.”

their treatment data, their survey data and consent was obtained from these patients. Statistical results were obtained on the basis of parametric, namely Student’s T-test and non-parametric methods, namely Wilcoxon’s T-test. The obtained data for better analysis were entered in tables 1 and 2.

### Results

Among the surgical interventions, the distribution was as follows: Traditional laparoscopic cholecystectomy (LHE) -315, Laparoscopic

bariatric intervention (LBI) -107, Laparoscopic hernioplasty (LHP) -116, Laparoscopic surgery on the colon-(LSC). During these operations, emphasis was placed on postoperative nutrition and multimodal analgesia (preventive analgesia before surgery, local infiltration anesthesia of trocar wounds before skin incision, intraoperative analgesia with paracetamol and glucocorticoids, planned postoperative analgesia with non-narcotic drugs). Additionally, antiemetics and antibiotics

**Table 2:** “Questionnaire of patients and their division into groups by type of operation”.

Exponent	Laparoscopic intraoperative n = 99	Laparoscopic gastric bypass n = 97	Laparoscopic resection of the colon n=27
Pain	3,87 ± 1,15	4,40 ± 0,94	2,67 ± 0,83
Nausea Vomiting (was/wasn't)	12 (12,12 %) / 87 (87,88 %)	39(40,21 %)/ 58 (59,79 %)	2 (7,41 %)/ 26 (92,59 %)
Bloating (was/wasn't)	31 (31,31%) / 68 (68,69 %)	13 (13,4 %)/ 84 (86,6 %)	4 (14,81 %)/ 23 (85,19 %)
Hunger	2,67 ± 0,83	5,34 ± 1,07	3,04 ± 0,71
Thirst	2,69 ± 0,87	4,38 ± 0,96	2,07 ± 0,73
Passage of flatus (was/wasn't)	23 (23,23%) / 76 (76,77%)	37(38,14 %)/ 61(61,86 %)	19 (70,37%)/ 8 (29,63 %)
Stool (was/wasn't)	14 (14,14 %) / 85 (85,86 %)	29(29,90 %)/ 68 (70,1 %)	17(62,96%)/ 10 (37,04 %)
Weakness	2,96 ± 0,87	4,49 ± 0,82	2,3 ± 0,72

were prescribed in the postoperative period. All trocar wounds were washed with antiseptic solutions before suturing. Fundamental principles such as reduction of drainage, probes, and urethral catheters were also used during all periods of treatment. Early activation of the patient - in 2-8 hours after operation was obligatory. Elastic or pneumocompression of the lower extremities (in patients with a body mass index greater than 40 kg / m<sup>2</sup>) was used to prevent thromboembolic complications. (Alon D et al., 2019).

At the beginning of our work, we conducted a study in patients who underwent LHE - 34 patients who used ERAS protocols (experimental) and 34 patients with traditional perioperative management (control). They were offered a questionnaire where they assessed the following postoperatively indicators: pain, nausea, bloating, hunger, thirst, flatulence, stool, general weakness, depression. Based on the obtained statistical data, it was found that pain was at least twice less in the experimental group (2.74 +/- 1.05) than in the control group (6.26 +/- 1.52). There was also a decrease in nausea and vomiting, bloating in the experimental group, namely: manifestations of nausea in the experimental group were in 6 patients (17.6%), and in the control group in 22 patients (64.7%), in relation to bloating in the experimental group only 3 patients (8.8%) had bloating, and in the control 12 patients (35.3%). Regarding the assessment of hunger in the experimental group, these feelings were 3 times less than in the control (1.97 +/- 0.63 vs. 6.03 +/- 1.75, respectively) and thirst 2 times (experimental-2.4 +/- 1.16, and control-5.94 +/- 1.5). Also, patients from the experimental group noted early (in 25 patients (75.3%) flatulence, compared with 3 (8.8%) in the control [group.As](#) for the appearance of stool, only one patient had stool in the first 24 hours after surgery(experimental group). The general weakness in patients from the experimental group was estimated at 2.26 +/- 0.86 points, and in the control group this value was equal to 6.47 +/- 1.26 points. group were lower at 1.5 +/- 0.86, and in the control group-4.79 +/- 1.07.

### Discussion

After analyzing the data after the discharge of patients who applied the principles of ERAS, we obtained data that showed that the average bed-day was 1.73 days in LHE, 1.43 in LGP, 4.99 in LBI and 4.3 in LOC.

Sampling was also performed for different types of surgical interventions:

LGP and "open" GP were compared, the average operation time was 117 +/- 35 min and 145 +/- 41 min, respectively, relative to the time spent by the patient in the hospital, the following data were obtained: LGP-2,65 +/- 1, 21 days, and at "open" GP-7,91 +/- 1,52 days.

Analyzing the data obtained by comparing groups of patients divided by type of operation, namely Laparoscopic intraperitoneal hernioplasty (99 cases), Laparoscopic gastric bypass (97 cases), Laparoscopic resection of the colon (27 cases), we obtained the following results: pain was greatest after gastric bypass surgery, least after laparoscopic resection of the colon, nausea or vomiting were most common after laparoscopic gastric bypass surgery, bloating was most pronounced after laparoscopic intraperitoneal hernioplasty, feeling of hunger and thirst after patients of the stomach, the presence of stool in the first postoperative days was observed in patients after laparoscopic resection of the intestine, the general weakness is most pronounced after laparoscopic gastric bypass.

### Conclusions

Application of ERAS protocols:

1. Reduces pain for the all period of the patient's stay in the hospital.
2. Reduces patients stay in the hospital
3. Accelerates the return to normal quality of life
4. Reduces the risk of postoperative complications.

All this was possible due to the reduction of the patient's stress response during the pre-, intra-, and early postoperative periods.

### Financing

No financing from outside

### Conflict of interests

No COI among the authors.

### 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

[0000-0002-2391-1531](#) (A,C,D) Prykhodko Yevhenii

[0000-0002-1306-7920](#) (E,F) Ioffe Oleksandr

[0000-0002-2219-653X](#) (A,B,D) Stetsenko Oleksandr

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

Polomano, R. C., Fillman, M., Giordano, N. A., Vallerand, A. H., Nicely, K. L., & Jungquist, C. R. (2017). Multimodal Analgesia for Acute Postoperative and Trauma-Related Pain. *The American journal of nursing*, 117(3 Suppl 1), S12–S26. <https://doi.org/10.1097/01.NAJ.0000513527.71934.73>

American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management (2012). Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. *Anesthesiology*, 116(2), 248–273. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31823e1030>

Alon D. Altman, Limor Helpman, Jacob McGee, Vanessa Samouëlian, Marie-Hélène Auclair, Harinder Brar, Gregg S. Nelson (2019). Enhanced recovery after surgery: implementing a new standard of surgical care CMAJ 191 (17) E469-E475; <https://doi.org/10.1503/cmaj.180635>

Lidder, P., Thomas, S., Fleming, S., Hosie, K., Shaw, S., & Lewis, S. (2013). A randomized placebo controlled trial of preoperative carbohydrate drinks and early postoperative nutritional supplement drinks in colorectal surgery. *Colorectal disease: the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*, 15(6), 737–745. <https://doi.org/10.1111/codi.12130>

Редзиwiatr, M., Mavrikis, J., Witowski, J. et al. (2018) Current status of enhanced recovery after surgery (ERAS) protocol in gastrointestinal surgery. *Med Oncol* 35. <https://doi.org/10.1007/s12032-018-1153-0>

## ERAS протоколи в практиці хірурга. Наш досвід.

Приходько Євгеній<sup>1</sup>, Іюффе Олександр<sup>2</sup>, Стеценко Олександр<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Студент, Національний Медичний університет ім. О.О.Богомольця, м. Київ, Україна

<sup>2</sup>Кафедра загальної хірургії №2, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

**Анотація:** Концепція швидкої хірургії передбачає тривале зниження стресової реакції під час оперативних втручань. Під час пандемії принципи хірургії ERAS є ще більш актуальними, щоб зменшити перебування в лікарні і таким чином зменшити ризик зараження. У даному дослідженні використано методику опитування та порівняння даних пацієнтів, які лікуються на кафедрі загальної хірургії №2 НМУ імені О.О. Богомольця у період з вересня 2011 року по травень 2019 року, а саме – 569 пацієнтів, яким було проведено планову операцію за протоколами ERAS та малоінвазивні оперативні втручання. За допомогою протоколів ERAS було показано, що середній ліжковий день становив 1,73 дня у LHE, 1,43 у LGP, 4,99 у LBI та 4,3 дня у LOC. Також проводили відбір проб для різних видів хірургічних втручань: порівнювали ЛПП та «відкрити» ГП, середній час операції становив 117 +/- 35 хв та 145 +/- 41 хв відповідно до часу перебування пацієнта у лікарні отримано такі дані: ЛПП-2,65 +/- 1, 21 день, а при «відкритому» ГП-7,91 +/- 1,52 доби. Висновки: Застосування протоколів ERAS: зменшує біль на весь період перебування пацієнта в стаціонарі, скорочує перебування в стаціонарі, прискорює повернення до нормальної якості життя, знижує ризик післяопераційних ускладнень.

**Ключові слова:** загальна хірургія, анальгезія, герніопластика, холецистектомія, антиеметики, НПЗП.



© 2022 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: 616.831-005.1-005.4-07

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.1\(128\).2022.32-41](https://doi.org/10.32345/USMYJ.1(128).2022.32-41)

Received: December 02, 2021

Accepted: January 15, 2022

## Нейротрофічний фактор мозку як маркер відновлення моторних та когнітивних функцій у гострому періоді кардіоеMBOLІЧНОГО та атеротромботичного ішемічного інсульту

Гавловська Ярослава<sup>1</sup>, Литвиненко Наталія<sup>1</sup>, Шликова Оксана<sup>2</sup>, Ізмайлова Ольга<sup>2</sup>, Гавловський Олександр<sup>3</sup>, Шкодiна Анастасія<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Полтавський державний медичний університет, м. Полтава, Україна

<sup>2</sup>Науково-дослідний інститут генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики, м. Полтава, Україна

<sup>3</sup>Комунальне підприємство «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського Полтавської обласної ради», м. Полтава, Україна

<sup>4</sup>Комунальне підприємство «1-А міська клінічна лікарня Полтавської міської ради», м. Полтава, Україна

### Address for correspondence:

Shkodina Anastasiia

E-mail: [ad.shkodina@gmail.com](mailto:ad.shkodina@gmail.com)

**Анотація:** церебральний ішемічний інсульт - одне з найбільш поширених захворювань, що спричиняють психоемоційні, когнітивні та рухові розлади. Сучасні дослідження спрямовані на пошук біологічних маркерів ураження головного мозку при діагностиці інсультів, зокрема, фізичних, візуалізаційних, електрофізіологічних, гістологічних, генетичних та нейрональних, визначення яких може прискорити диференційну діагностику. Мета дослідження – оцінити рівень нейротрофічного фактору мозку в крові, стан моторних і когнітивних функцій в гострому періоді ішемічного інсульту на 1 та 14 добу, а також можливість використання рівня нейротрофічного фактору мозку крові в якості маркера відновлення рухової та інтелектуально-мнестичної сфери при атеротромботичному та кардіоеMBOLІЧНОМУ підтипах ішемічного інсульту. У дослідження було включено 34 особи з діагнозом гострий ішемічний інсульт. Залежно від результатів клінічного обстеження пацієнтів було розподілено на 2 групи: група 1 – пацієнти, в яких ішемічний інсульт виник внаслідок атеросклеротичного ураження судин каротидної системи з розвитком оклюзії за механізмом атеротромбозу (17 осіб), група 2 – пацієнти, у яких ішемічний інсульт виник внаслідок ураження судин каротидної системи з розвитком оклюзії за кардіоеMBOLІЧНИМ механізмом (17 осіб). Для порівняння клініко-лабораторних показників додатково було виділено контрольну групу (пацієнти неврологічного відділення, які не мали ураження центральної нервової системи - 11 осіб). Обстеження пацієнтів проведено на 1 та 14 добу захворювання. Моторні функції оцінювали за ступенем повсякденної активності життя, що визначали за індексом Бартел, стан когнітивних функцій - за шкалою Mini-Mental State Examination. Індекс Бартел на 1 добу гострого періоду ішемічного інсульту перебував в межах легкої залежності для кардіоеMBOLІЧНОГО підтипу та помірної - для атеротромботичного. Протягом 14 днів у досліджуваних пацієнтів обох груп відбувалося

зростання індексу до рівня повної незалежності у групі 1 та легкого ступеню залежності у групі 2. У обстежених пацієнтів із ішемічним інсультом було визначено середні значення за шкалою Mini-Mental State Examination на рівні помірного когнітивного дефіциту на 1 добу при обох підтипах ішемічного інсульту. Відновлення когнітивних функцій протягом 14 днів після ішемічного інсульту відбувалося тільки у другій групі до легких когнітивних розладів. Концентрація нейротрофічного фактору мозку на 1 добу ішемічного інсульту різко знижувалася порівняно з контрольною групою. Отримані результати дозволяють розглядати визначення мозкового нейротрофічного фактору об'єктивним біомаркером як тяжкості перебігу кардіоемболічного та атеротромботичного ішемічного інсульту, так і прогнозу відновлення моторних і когнітивних функцій.

**Ключові слова:** кардіоемболічний інсульт, біомаркер, нейротрофічний фактор мозку, когніції.

### Вступ

Церебральний ішемічний інсульт – одне з найбільш поширених захворювань, які спричиняють психоемоційні, когнітивні та рухові розлади, негативно впливають на соціальне функціонування та якість життя (Karantali et al., 2021). Найпоширенішими підтипами ішемічного інсульту, які складають більше 50% всіх випадків, є атеротромботичний та кардіоемболічний. У результаті перенесеного ішемічного інсульту (II) пацієнти переважно втрачають працездатність, що робить це захворювання провідною причиною інвалідизації осіб зрілого та похилого віку. Клінічні прояви II залежать від ступеня та локалізації ураженої ділянки головного мозку. Зазвичай у пацієнтів із ішемічним інсультом в гострому періоді спостерігаються моторні, когнітивні та афективні порушення (Skrypnikov, Zhyvotovska, Herasymenko, & Voiko, 2019). Для гострого порушення мозкового кровообігу за ішемічним типом характерний поліморфізм рухових розладів. Когнітивні розлади, що виникають внаслідок ішемічного інсульту, також призводять до обмеження життєдіяльності та повсякденної активності. Завдяки впровадженню Міжнародної класифікації функціонування розумові функції нині вивчаються на рівні з іншими, оскільки це дає можливість використовувати єдині методологічні підходи до оцінки показників здоров'я (Havlovska, Lytvynenko, Havlovskiy, & Shkodina, 2021).

Сучасні дослідження спрямовані на пошук біологічних маркерів ураження головного мозку при діагностиці інсультів, зокрема,

фізичних, візуалізаційних, електрофізіологічних, гістологічних, генетичних та нейрональних, визначення яких може прискорити диференційну діагностику (Siket & Cadena, 2021). Так, церебральна ішемія призводить до вивільнення у кров речовин, що можуть розглядатися як потенційні біомаркери. Серед останніх виділяють гліальний нейротрофічний фактор, білок S-100, нейронспецифічну енолазу та нейротрофічний фактор мозку.

BDNF (brain – derived neurotrophic factor – мозковий нейротрофічний фактор) – нейротрофін центральної нервової системи, який регулює розвиток нейронів, синаптичну пластичність та виконує нейропротекторну функцію. BDNF бере активну участь в керуванні міжклітинними та внутрішньоклітинними сигнальними шляхами, ефективно попереджуючи загибель нервових клітин. Сучасні дослідження свідчать про зв'язок генетичних поліморфізмів гену, що кодує BDNF, та рівнем когнітивних змін в осіб різних популяцій, зокрема при хворобі Альцгеймера та шизофренії (Eyiletan et al., 2021; Mori et al., 2021; Xia et al., 2019). Унікальний вплив цього нейротрофіну на клітини головного мозку, а саме, стимуляція репаративних процесів та нейропластичності в центральній нервовій системі, зумовлює актуальність визначення динаміки змін його рівня при гострих порушеннях мозкового кровообігу та пошук вирішення проблеми доставки його до тканин мозку у якості перспективного методу лікування. Загалом BDNF розглядають у якості маркера ушкодження нервової тканини та активності репаративних процесів, оскільки він здатен стимулювати диференці-

ацію нейронів, індукувати ріст дендритів та аксонів у напрямку клітин-мішеней, сповільнювати вторинну загибель нейронів.

#### **Мета дослідження**

Оцінити рівень нейротрофічного фактору мозку (BDNF) в крові, стан моторних і когнітивних функцій в гострому періоді ішемічного інсульту на 1 та 14 добу, а також можливість використання рівня BDNF крові в якості маркера відновлення рухової та інтелектуально-мнестичної сфери при атеротромботичному та кардіоеMBOLІЧНОМУ підтипах ішемічного інсульту.

#### **Методи**

Дослідження проводилося на базі нейрохірургічного відділення КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В.Склясовського ПОР» та неврологічного відділення КП «1-а міська клінічна лікарня Полтавської міської ради». У дослідження було включено 34 пацієнта чоловічої (19 осіб, 56%) та жіночої (15 осіб, 44%) статі із середнім віком  $60,23 \pm 2,49$  років (від 52 до 75 років) із діагнозом гострого ішемічного інсульту. Обстеження пацієнтів було проведено на 1 та 14 добу захворювання. Критеріями включення визначено: легкий та середній ступінь тяжкості інсульту за National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS <15 балів), ясна свідомість або стан легкого оглушення (ШКГ 13 – 15 балів), атеротромботичний або кардіоеMBOLІЧНИЙ підтип II, ішемічний інсульт у каротидному басейні, відсутність інсультів в анамнезі. Критерії виключення: тяжкий стан пацієнта (сопор або кома на момент госпіталізації), криптогенний, лакунарний або гемодинамічний підтипи II, афазія, хронічні судинні ураження головного мозку, нейродегенеративні або психічні захворювання в анамнезі. У пацієнтів було визначено ступінь тяжкості інсульту за шкалою NIHSS, проведено МРТ або КТ головного мозку, ультразвукове дослідження судин шиї та ультразвукове дослідження серця для встановлення підтипу II. Залежно від результатів клінічного обстеження пацієнтів було розподілено на 2 групи: група 1 – пацієнти, в яких II виник внаслідок атеросклеротичного ураження судин каротидної системи з розвитком оклюзії за механізмом атеротромбозу (17 осіб), група 2 – пацієн-

ти, у яких II виник внаслідок ураження судин каротидної системи з розвитком оклюзії за кардіоеMBOLІЧНИМ механізмом (17 осіб). Для порівняння клініко-лабораторних показників додатково було виділено контрольну групу (пацієнти неврологічного відділення, які не мали ураження центральної нервової системи - 11 осіб). Групи були репрезентативними та співставними за віком, статтю та рівнем освіти. Всім пацієнтам були пояснені можливі переваги та наслідки участі в клінічному дослідженні. Ними було надано інформовану згоду на участь в дослідженні до початку їх процедур. Дослідження проводилося відповідно до вимог Хельсінської декларації, було схвалено комітетом біоетики Полтавського державного медичного університету.

Моторні функції оцінювали за ступенем повсякденної активності життя, що визначали за індексом Бартел. Загальна оцінка 80-100 балів відповідала повній незалежності, 60-79 балів – легкому ступеню залежності, 40-59 балів – помірному, 20-39 – важкому ступеню залежності, <20 балів - тотальній залежності (Liu et al., 2020).

У обстежуваних пацієнтів вивчали стан когнітивних функцій за шкалою Mini-Mental State Examination (MMSE), відповідно до якої 28-30 балів відповідали відсутності когнітивних порушень, 26-27 балів – легким когнітивним порушенням, 24-25 балів – помірним когнітивним порушенням, 20-23 – легкому ступеню деменції, 11-19 – середньому ступеню деменції, 10 і менше – тяжкій деменції (Kwon et al., 2020).

Кількісне визначення нейротрофічного фактора мозку (BDNF) у сироватці крові виконано на базі науково-дослідного інституту генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики Полтавського державного медичного університету шляхом твердофазного імуноферментного аналізу (ELISA) з використанням набору «Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF)» (Cloud-Clone Corp., USA). Дослідження проводилося у динаміці дворазово: перший забір крові у пацієнта проводили на 1-й день виникнення II, другий – на 14 - й день після II. Забір периферичної венозної крові виконували в



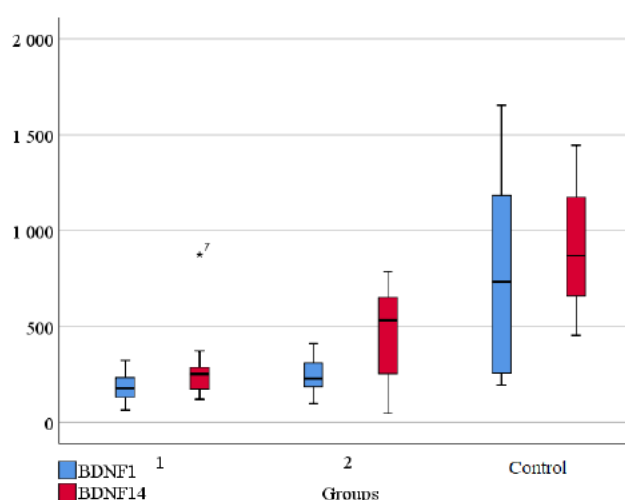
стерильних умовах із ліктьової вени з використанням одноразової стерильної системи вакуумного забору крові з активатором згортання (BD Vacutainer®, Великобританія). Для отримання сироватки зразки крові витримували впродовж 30 хвилин після забору при кімнатній температурі для згортання. Потім зразки крові центрифугували на швидкості 3000 об./хв впродовж 10-15 хвилин при кімнатній температурі. Отримана у такий спосіб сироватка крові зберігалася до проведення аналізу при температурі  $-80^{\circ}\text{C}$ .

Для статистичного аналізу отриманих даних використовували програму IBM SPSS Statistics 23.0 (IBM Corp., USA) та EZR Statistics 1.54 (від 20.12.2020 р.), що знаходиться на сайті медичного університету Джичі, Японія (Kanda, 2013) у відкритому доступі.

Нормальність розподілу отриманих даних оцінювали відповідно до критерію Шапіро-Уїлка. Методи описової статистики обирали згідно з типом розподілу. Кількісні дані були представлені у вигляді середнього арифметичного (M) та середньоквадратичної похибки ( $\sigma$ ). Кількісні величини, розподіл яких відрізнявся від нормального, продемонстровані у вигляді медіан (Me) та інтерквартильного (25%-75%) розмаху (Q1-Q3) за методом Т'юкі. Відмінності між трьома групами аналізували за допомогою критерію Краскела-Уолліса з тестом Данна, а між двома – за критерієм Мана-Уїтні. Порівняння двох зв'язаних вибірок проводили з використанням критерію Вілкоксона. Кореляційний аналіз виконували з використанням критерію Спірмена. Результати вважали статистично значимими при критичному значенні  $p < 0,05$ .

### Результати

Досліджувані групи пацієнтів були співставні за віком та статтю. Середній вік пацієнтів у групі 1 складав  $63,25 \pm 2,71$  років, у групі 2 –  $59,85 \pm 3,61$  років. Групу 1 склали 11 чоловіків (65%) та 6 жінок (35%), групу 2 – 10 чоловіків (59%) та 7 жінок (41%). Тяжкість інсульту за шкалою NIHSS в обох групах на 1 добу відповідала середньому ступеню, а саме 5,0 (3,5-11,0) балів у групі 1 та 7,0 (4,5-9,0) балів у групі 2. На 14 добу тяжкість інсульту в обох групах статистично значимо ( $p < 0,05$ )



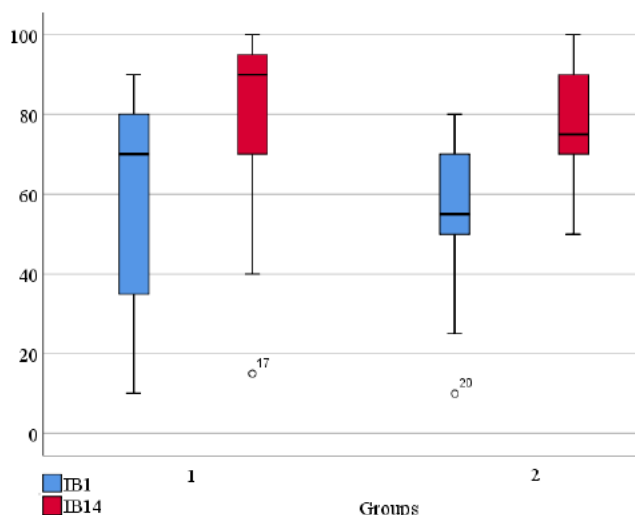
**Рис 1.** Динаміка концентрації нейротрофічного фактору в крові пацієнтів в гострому періоді ішемічного інсульту на 1 та 14 добу (пг/мл)

знижувалася в середньому до легкого рівня і складала за шкалою NIHSS у групі 1 – 4,0 (1,5-6,0) балів, а у групі 2 – 3,0 (1,5-4,5) балів. Статистично значимих відмінностей між 1-ою та 2-ою групами за показниками шкали NIHSS на 1 та 14 добу не виявлено ( $p > 0,05$ ).

Рівень нейротрофічного фактору у 1 добу після ішемічного інсульту в крові пацієнтів групи 1 складав – 178,90 (132,44-233,90) пг/мл, а в групі 2 – 228,78 (187,20-312,02) пг/мл, що не мало статистично значимих відмінностей між групами ( $p > 0,05$ ), однак був значимо нижчим ( $p < 0,05$ ) порівняно з контрольною групою, в якій показник складав – 734,65 (246,78 - 1107,84) пг/мл. На 14 добу концентрація BDNF статистично значимо ( $p < 0,05$ ) зросла в обох групах, а саме у групі 1 до 252,39 (172,44-288,55) пг/мл, а в групі 2 – до 533,63 (254,07-650,81) пг/мл, що продемонстровано на рисунку 1. У контрольній групі концентрація BDNF складала 869,45 (660,83-1172,59) пг/мл, що не мало значимої ( $p > 0,05$ ) різниці з попередніми значеннями у 1 добу госпіталізації. Концентрація BDNF в крові на 14 добу у пацієнтів групи 2 була достовірно вищою, порівняно з даними в 1 групі, проте, в обох групах залишалася достовірно нижчою порівняно з контрольною групою ( $p < 0,05$ ).

У пацієнтів групи 1 загальний бал за індексом Бартел (ІБ) на 1 добу склав – 70,0 (35,0-

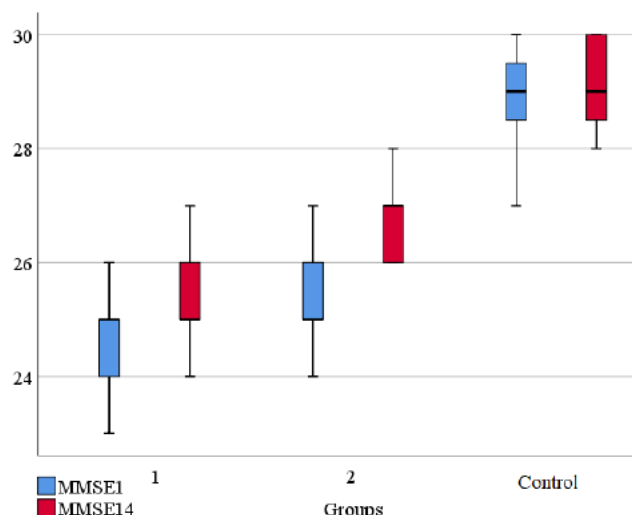




**Рис 2.** Динаміка оцінки індексу активності у повсякденному житті у пацієнтів в гострому періоді ішемічного інсульту на 1 та 14 добу (бали)

80,0) балів, у групі 2 – 55,0 (50,0-70,0) балів (рис.2). На 14 добу після II повсякденна активність життя на 14 добу у групі 1 складала – 90,0 (70,0-95,0) балів, а в групі 2 – 75,0 (70,0-90,0) балів. Не було встановлено статистично достовірних відмінностей значень індексу Бартел між 1 та 2 групами як на 1, так і на 14 добу захворювання ( $p > 0,05$ ). Встановлено достовірне зростання індексу Бартел в обох групах на 14 добу відносно рівня на 1 добу ( $p < 0,05$ ).

На 1 добу у пацієнтів групи 1 загальний бал за шкалою MMSE складав 25,0 (24,0-26,0) балів, у групі 2 - 25,0 (24,0-27,0) балів, що відповідало помірним когнітивним порушенням. У контрольній групі загальний бал за шкалою MMSE – 29,0 (28-30) балів, що відповідало



**Рис 3.** Динаміка стану когнітивних функцій у пацієнтів в гострому періоді ішемічного інсульту на 1 та 14 добу (бали)

відсутності когнітивних порушень. Статистично значимих відмінностей загального балу за шкалою MMSE між 1 та 2 групами не виявлено ( $p > 0,05$ ).

На 14 добу рівень загального балу за шкалою MMSE у групі 1 складав – 25,0 (24,0-26,0) балів, у групі 2 – 27,0 (26,0-28,0) балів, у контрольній групі – 29,0 (28,0-30,0) балів (рисунок 3). Виявлено достовірно ( $p < 0,05$ ) нижчі значення загального балу за шкалою MMSE у групі 1 порівняно з групою 2 та групою контролю. У групі 2 встановлено статистично значимо ( $p < 0,05$ ) більші рівні загального балу за шкалою MMSE на 14 добу порівняно з першою добою.

Для оцінки зв'язку між досліджуваними показниками нами було проведено кореляцій-

**Табл. 1.** Кореляційні зв'язки між лабораторно-клінічними показниками у пацієнтів групи 1 на 1 добу

Параметри	NIHSS	BDNF	MMSE	ІБ
NIHSS	-	$r = -0,223$ $p = 0,045$	$r = -0,157$ $p = 0,391$	$r = -0,493$ $p = 0,018$
BDNF	$r = -0,223$ $p = 0,045$	-	$r = 0,532$ $p = 0,021$	$r = 0,167$ $p = 0,036$
MMSE	$r = -0,157$ $p = 0,391$	$r = 0,532$ $p = 0,021$	-	$r = 0,469$ $p = 0,073$
ІБ	$r = -0,493$ $p = 0,018$	$r = 0,167$ $p = 0,036$	$r = 0,469$ $p = 0,073$	-

**Табл. 2.** Кореляційні зв'язки між лабораторно-клінічними показниками у пацієнтів групи 2 на 1 добу

Параметри	NIHSS	BDNF	MMSE	ІБ
NIHSS	-	r = -0,337 p = 0,028	r = -0,153 p = 0,032	r = -0,472 p = 0,016
BDNF	r = -0,337 p = 0,028	-	r = 0,682 p = 0,021	r = 0,448 p = 0,041
MMSE	r = -0,153 p = 0,032	r = 0,682 p = 0,021	-	r = 0,389 p = 0,089
ІБ	r = -0,472 p = 0,016	r = 0,448 p = 0,041	r = 0,389 p = 0,089	-

ний аналіз у досліджуваних групах. У 1 добу в групі 1 встановлено прямі кореляційні зв'язки між концентрацією BDNF і загальною кількістю балів за MMSE ( $r = 0,532$ ,  $p = 0,021$ ), ІБ ( $r = 0,167$ ,  $p = 0,036$ ), зворотній зв'язок між концентрацією BDNF із загальною кількістю балів за NIHSS ( $r = -0,223$ ,  $p = 0,045$ ), що представлено в табл. 1. Також встановлено зворотній кореляційний зв'язок загальної кількості балів за NIHSS та ІБ ( $r = -0,493$ ,  $p = 0,018$ ), що цілком закономірно. У групі 2 на 1 добу захворювання встановлено також прямі кореляційні зв'язки між концентрацією BDNF і загальною кількістю балів за MMSE ( $r = 0,682$ ,  $p = 0,021$ ), ІБ ( $r = 0,448$ ,  $p = 0,041$ ), зворотній кореляційний зв'язок між концентрацією BDNF та загальною кількістю балів за NIHSS ( $r = -0,337$ ,  $p = 0,028$ ). Поряд із цим встановлено зворотній кореляційний зв'язок кількості балів за шкалою NIHSS та кількості балів за шкалою MMSE ( $r = -0,153$ ,  $p = 0,032$ ) та ІБ ( $r = -0,472$ ,  $p = 0,016$ ), що представлено в таблиці 2.

На 14 добу у групі 1 виявлено прямий кореляційний зв'язок між концентрацією BDNF та загальним балом за шкалою MMSE ( $r = 0,462$ ,  $p = 0,046$ ) та ІБ ( $r = 0,647$ ,  $p = 0,029$ ), зворотній кореляційний зв'язок між концентрацією BDNF та NIHSS ( $r = -0,319$ ,  $p = 0,013$ ), що представлено у таблиці 3.

У групі 2 на 14 добу зберігалися прямі кореляційні зв'язки концентрації BDNF із кількістю балів за шкалою MMSE ( $r = 0,627$ ,  $p = 0,039$ ) та ІБ ( $r = 0,717$ ,  $p = 0,002$ ), зворотній кореляційний зв'язок концентрації BDNF та кількості балів за шкалою NIHSS ( $r = -0,451$ ,  $p = 0,007$ ) та ІБ ( $r = -0,458$ ,  $p = 0,015$ ), між ІБ та загальною кількістю балів за шкалою NIHSS ( $r = -0,458$ ,  $p = 0,015$ ), що представлено в таблиці 4.

Через 14 днів після ІІ концентрація нейротрофічного фактору мозку у крові достовірно зростала у обох групах пацієнтів, із превалюванням у групі пацієнтів із кардіоемболічним інсультом, при цьому була достовірно нижчою відносно групи контролю.

**Табл. 3.** Кореляційні зв'язки між лабораторно-клінічними показниками у пацієнтів групи 1 на 14 добу

Параметри	NIHSS	BDNF	MMSE	ІБ
NIHSS	-	r = -0,319 p = 0,013	r = 0,369 p = 0,136	r = 0,311 p = 0,546
BDNF	r = -0,319 p = 0,013	-	r = 0,462 p = 0,046	r = 0,647 p = 0,029
MMSE	r = 0,369 p = 0,136	r = 0,462 p = 0,046	-	r = 0,782 p = 0,093
ІБ	r = 0,311 p = 0,546	r = 0,647 p = 0,029	r = 0,782 p = 0,093	-

**Табл. 4.** Кореляційні зв'язки між лабораторно-клінічними показниками у пацієнтів групи 2 на 14 добу

Параметри	NIHSS	BDNF	MMSE	ІБ
NIHSS	-	r = -0,451 p = 0,007	r = -0,211 p = 0,109	r = -0,458 p = 0,015
BDNF	r = -0,451 p = 0,007	-	r = 0,627 p = 0,039	r = 0,717 p = 0,002
MMSE	r = -0,211 p = 0,109	r = 0,627 p = 0,039	-	r = 0,208 p = 0,349
ІБ	r = -0,458 p = 0,015	r = 0,717 p = 0,002	r = 0,208 p = 0,349	-

### Обговорення

Повсякденна активність життя пацієнтів (ІБ) на 1 добу гострого періоду ішемічного інсульту легкого та середнього ступеня тяжкості перебувала в межах легкої залежності для кардіоемболічного підтипу та помірної залежності для атеротромботичного. Протягом 14 днів у досліджуваних пацієнтів обох груп відбувалося зростання індексу активності у повсякденному житті до рівня повної незалежності у групі 1 та легкого ступеню залежності у групі 2.

У обстежених пацієнтів із ішемічним інсультом було визначено середні значення за шкалою MMSE на рівні помірного когнітивного дефіциту на 1 добу при обох підтипах ІІ. Відновлення когнітивних функцій протягом 14 днів після ішемічного інсульту відбувалося тільки у другій групі до легких когнітивних розладів, однак їх рівень був достовірно нижчим порівняно з групою контролю. Згідно з сучасними даними навіть легкі когнітивні зміни, виявлені в гострому періоді ішемічного інсульту, спричиняють прискорення темпу розвитку когнітивних порушень протягом перших 12 років (Zheng, Yan, Zhong, Yang, & Xie, 2019).

Концентрація нейротрофічного фактору мозку на 1 добу ішемічного інсульту різко знижувалася порівняно з контрольною групою без значимих відмінностей у осіб з атеротромботичним та кардіоемболічним інсультами. Отримані нами результати узгоджуються із даними сучасних досліджень, які свідчать про зростання концентрації BDNF після розвитку ІІ через 2 тижні із більш вираженими зміна-

ми при кардіоемболічному підтипі (Chaturvedi, Singh, Tiwari, & Thacker, 2020).

Відомо, що рівень BDNF при тяжких інсультах є незалежним прогностичним фактором функціональної залежності у повсякденному житті і може розглядатися у якості біомаркера при оцінці ішемічного інсульту (Huţanu, Iancu, Maier, Bălaşa, & Dobreanu, 2020). Сучасні дослідники розглядають зв'язок між ступенем органічного ураження нервової тканини, зокрема вираженістю лейкоареозу та відновленням моторних функцій, показують ці зміни у якості несприятливого прогностичного чинника (Panteleienko, 2020). Виявлені прямі кореляційні зв'язки між загальним балом за шкалою MMSE та концентрацією нейротрофічного фактору в крові пацієнтів з ішемічним інсультом дозволяють розглядати останній як об'єктивний маркер відновлення саме когнітивної сфери у гострому періоді захворювання. Поряд із цим потрібно підкреслити, що пацієнти з атеротромботичним підтипом ІІ мали нижчу концентрацію нейротрофічного фактору мозку в крові та гіршу динаміку відновлення когнітивних функцій.

Варто зазначити, що наше дослідження має певні обмеження, що зумовлене малою вибіркою пацієнтів через умови пандемії COVID-19 та значну кількість критерії виключення задля забезпечення достовірних результатів, які в подальшому можуть бути використані у якості пілотних даних для розрахунку достатнього обсягу вибірки клінічного дослідження.

### Висновки

Концентрація мозкового нейротрофічного фактору (BDNF) у крові пацієнтів із атеротром-

ботичним інсультом та кардіоемболічним ішемічним інсультом достовірно знижувалася на 1-й та на 14-й день захворювання порівняно із показником у контрольній групі. На 14-й день після перенесеного ішемічного інсульту концентрація мозкового нейротрофічного фактору у крові зростала при атеротромботичному та кардіоемболічному ішемічному інсульті з достовірним превалюванням у пацієнтів із кардіоемболічним інсультом, при цьому була достовірно нижчою порівняно із контрольною групою. На 14-й день після перенесеного ішемічного інсульту у обох групах хворих відбувалося достовірне зниження кількості балів за шкалою NIHSS, зростання індексу активності у повсякденному житті. Достовірне зростання кількості балів за шкалою MMSE на 14-й день захворювання встановлено виключно у групі пацієнтів із кардіоемболічним інсультом. На 1-й та 14-й день захворювання встановлені достовірні прямі кореляційні зв'язки концентрації мозкового нейротрофічного фактору із кількістю балів за шкалою MMSE та індексом активності пацієнтів у повсякденному житті, зворотні – із кількістю балів за шкалою NIHSS при кардіоемболічному та атеротромботичному інсульті. Отримані результати дозволяють розглядати мозковий нейротрофічний фактор як прогностичний об'єктивний біомаркер прогнозу відновлення моторних і когнітивних функцій та тяжкості перебігу кардіоемболічного та атеротромботичного ішемічного інсульту.

### Фінансування

Дана стаття є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри нервових хвороб з нейрохірургією та медичною генетикою Полтавського державного медичного університету «Вплив комплексної фізичної реабілітації на моторні, когнітивні та психоемоційні порушення при гострій цереброваскулярній патології: оптимізація діагностики, прогнозування та лікування диференційованого підходу» (No державної реєстрації 0120U105395).

### Конфлікт інтересів

Автори засвідчують відсутність конфліктів інтересів.

### Згода на публікацію

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

### ORCID ID та внесок авторів

0000-0002-7199-4183 (A, B, C, D, F) Гавловська Ярослава

0000-0002-4889-3608 (A, D, E, F) Литвиненко Наталія

[0000-0002-6764-2767](https://orcid.org/0000-0002-6764-2767) (B, F) Шликова Оксана

[0000-0003-4770-3494](https://orcid.org/0000-0003-4770-3494) (B, F) Ізмайлова Ольга

[0000-0002-7799-9938](https://orcid.org/0000-0002-7799-9938) (A, B, F) Гавловський Олександр

[0000-0002-7198-5498](https://orcid.org/0000-0002-7198-5498) (C, D, F) Шкодїна Анастасія

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

Chaturvedi, P., Singh, A., Tiwari, V., & Thacker, A. (2020). Post-stroke BDNF concentration changes following proprioceptive neuromuscular facilitation (PNF) exercises. *Journal of Family Medicine and Primary Care*, 9(7), 3361. Retrieved from [https://doi.org/10.4103/jfmpe.jfmpe\\_1051\\_19](https://doi.org/10.4103/jfmpe.jfmpe_1051_19)

Eyileten, C., Sharif, L., Wicik, Z., Jakubik, D., Jarosz-Popek, J., Soplinska, A., ... Mirowska-Guzel, D. (2021). The Relation of the Brain-Derived Neurotrophic Factor with MicroRNAs in Neurodegenerative Diseases and Ischemic Stroke. *Molecular Neurobiology*, 58(1), 329–347. Retrieved from <https://doi.org/10.1007/s12035-020-02101-2>

Ferrer, A., Labad, J., Salvat-Pujol, N., Barrachina, M., Costas, J., Urretavizcaya, M., ... Soria, V. (2019). BDNF genetic variants and methylation: effects on cognition in major depressive disorder. *Translational Psychiatry*, 9(1), 265. Retrieved from <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0601-8>

Havlovska, Y. Y., Lytvynenko, N. V., Havlovskiy, O. L., & Shkodina, A. D. (2021). Prospective Pilot Study to Assess Motor Activity and the State of the Hemostasis System in the Acute Period of Ischemic Stroke during Systemic Thrombolytic Therapy. *Wiadomosci Lekarskie (Warsaw, Poland : 1960)*, 74(6), 1307–1311. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34159909>



- Huțanu, A., Iancu, M., Maier, S., Bălașa, R., & Dobreanu, M. (2020). Plasma Biomarkers as Potential Predictors of Functional Dependence in Daily Life Activities after Ischemic Stroke: A Single Center Study. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 23(4), 496–503. Retrieved from [https://doi.org/10.4103/aian.AIAN\\_74\\_19](https://doi.org/10.4103/aian.AIAN_74_19)
- Kanda, Y. (2013). Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplantation*, 48(3), 452–458. Retrieved from <https://doi.org/10.1038/bmt.2012.244>
- Karantali, E., Kazis, D., Papavasileiou, V., Prevezianou, A., Chatzikonstantinou, S., Petridis, F., ... Mavroudis, I. (2021). Serum BDNF Levels in Acute Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicina*, 57(3), 297. Retrieved from <https://doi.org/10.3390/medicina57030297>
- Kwon, H. S., Lee, D., Lee, M. H., Yu, S., Lim, J.-S., Yu, K.-H., ... Kwon, S. U. (2020). Post-stroke cognitive impairment as an independent predictor of ischemic stroke recurrence: PICASSO sub-study. *Journal of Neurology*, 267(3), 688–693. Retrieved from <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09630-4>
- Liu, F., Tsang, R. C., Zhou, J., Zhou, M., Zha, F., Long, J., & Wang, Y. (2020). Relationship of Barthel Index and its Short Form with the Modified Rankin Scale in acute stroke patients. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 29(9), 105033. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105033>
- Mori, Y., Tsuji, M., Oguchi, T., Kasuga, K., Kimura, A., Futamura, A., ... Ono, K. (2021). Serum BDNF as a Potential Biomarker of Alzheimer's Disease: Verification Through Assessment of Serum, Cerebrospinal Fluid, and Medial Temporal Lobe Atrophy. *Frontiers in Neurology*, 12. Retrieved from <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.653267>
- Panteleienko, L. V. (2020). The relationship of leukoaraiosis severity and the degree of functional recovery after atherothrombotic ischemic stroke. *Ukrainian Neurological Journal*, (1–2), 28–33. Retrieved from <https://doi.org/10.30978/UNJ2020-1-28>
- Siket, M. S., & Cadena, R. (2021). Novel Treatments for Transient Ischemic Attack and Acute Ischemic Stroke. *Emergency Medicine Clinics of North America*, 39(1), 227–242. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/j.emc.2020.09.014>
- Skrypnykov, A. M., Zhyvotovska, L. V., Herasymenko, L. O., & Boiko, D. I. (2019). Alexithymia in healthy people and its role in development of different disorders. *The Medical and Ecological Problems*, 23(1–2), 30–33. Retrieved from <https://doi.org/10.31718/mep.2019.23.1-2.07>
- Xia, H., Wang, M., Li, J.-Q., Tan, C.-C., Cao, X.-P., Tan, L., & Yu, J.-T. (2019). The Influence of BDNF Val66Met Polymorphism on Cognition, Cerebrospinal Fluid, and Neuroimaging Markers in Non-Demented Elderly. *Journal of Alzheimer's Disease*, 68(1), 405–414. Retrieved from <https://doi.org/10.3233/JAD-180971>
- Zheng, F., Yan, L., Zhong, B., Yang, Z., & Xie, W. (2019). Progression of cognitive decline before and after incident stroke. *Neurology*, 93(1), e20–e28. Retrieved from <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000007716>

## Neurotrophic factor of the brain as a marker of restoration of motor and cognitive functions in the acute period of cardioembolic and atherothrombotic ischemic stroke

Havlovska Yaroslava<sup>1</sup>, Lytvynenko Nataliia<sup>1</sup>, Shlykova Oksana<sup>2</sup>, Izmailova Olga<sup>2</sup>,  
Havlovskiy Oleksandr<sup>3</sup>, Shkodina Anastasiia<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine

<sup>2</sup>Research Institute of Genetic and Immunological Foundations of Pathology and Pharmacogenetics, Poltava, Ukraine

<sup>3</sup>Municipal enterprise “Poltava Regional Clinical Hospital named by M.V. Sklifosovsky of Poltava Regional Council”, Poltava, Ukraine

<sup>4</sup>Municipal Enterprise “1st City Clinical Hospital of Poltava City Council”, Poltava, Ukraine

### Address for correspondence:

Shkodina Anastasiia

E-mail: [ad.shkodina@gmail.com](mailto:ad.shkodina@gmail.com)

**Abstract:** cerebral ischemic stroke is one of the most common diseases leading to psycho-emotional, cognitive and movement disorders. Modern research is aimed at searching for biological markers of brain damage in the diagnosis of strokes, in particular physical, imaging, electrophysiological, histological, genetic and neuronal markers, the determination of which can accelerate differential diagnosis. The purpose of the study was to assess the level of brain-derived neurotrophic factor in the blood, the state of motor and cognitive functions in the acute period of ischemic stroke on days 1 and 14, as well as the possibility of using the level of blood-brain neurotrophic factor as a marker of restoration of the motor and cognitive functions in atherothrombotic and cardioembolic subtypes of ischemic stroke. The study included 34 people diagnosed with acute ischemic stroke. Depending on the results of the clinical examination, the patients were divided into 2 groups: group 1 - patients in whom ischemic stroke occurred due to atherosclerotic lesions of the vessels of the carotid system with the development of occlusion by the mechanism of atherothrombosis (17 people), group 2 - patients in whom ischemic stroke occurred against the background of damage to the vessels of the carotid system with the development of occlusion by the cardioembolic mechanism (17 people). To compare clinical and laboratory parameters, a control group was additionally identified (patients of the neurological department who did not have damage to the central nervous system - 11 people). Examination of patients was performed on 1 and 14 day of the disease. Motor functions were assessed by the degree of daily activity of life, which was determined by the Barthel index, the state of cognitive functions - by the scale of Mini-Mental State Examination Mental State Examination. The Bartel index on the 1st day of the acute period of ischemic stroke was in the range of mild dependence for the cardioembolic subtype and moderate for atherothrombotic. Within 14 days, the studied patients of both groups had the increased index to the level of complete independence in group 1 and mild dependence in group 2. Among the examined patients with ischemic stroke, average values on the MMSE scale were determined at the level of moderate cognitive deficit per day in both subtypes of ischemic stroke. Restoration of cognitive function within 14 days after ischemic stroke occurred only in the second group before mild cognitive impairment. The concentration of neurotrophic factor of the brain on the 1st day of ischemic stroke decreased sharply compared with the control group. The obtained results allow to consider the brain neurotrophic factor as a prognostic objective biomarker of the prognosis of the restoration of motor and cognitive functions and the severity of cardioembolic and atherothrombotic ischemic stroke.

**Keywords:** biomarker, ischemic stroke, cardioembolic stroke, cognitions, neurotrophic brain factor.



© 2022 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:616.37-002.3

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.1\(128\).2022.42-49](https://doi.org/10.32345/USMYJ.1(128).2022.42-49)

Received: October 25, 2021

Accepted: December 08, 2021

## Pancreatic abscess: a modern look at an old problem

Prytkov Fedir, Yurkin Denis

Department of General Surgery №1, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

### Address for correspondence:

Prytkov Fedir

E-mail: [f.prytkov@gmail.com](mailto:f.prytkov@gmail.com)

**Abstract:** *analysis of morphological and etiologic characteristics and clinical features of pancreatic abscesses on the basis of previous publications. Theoretical analysis and generalization, classification, analysis of scientific and methodical literature. The analysis of the literature was carried out using electronic scientometric database Scopus, Web of Science, Ulrich's Periodicals, Google Scholar, PubMed, Medline. We analyzed literary sources published since 1909, using the keywords, such as: pancreatic abscess, abscess of pancreas. Articles published in professional English-language journals were included. Were analyzed publications dedicated to acute pancreatitis, chronic pancreatitis, infected pseudocysts as a cause of pancreatic abscess. We analyzed scientific works concerning benign and malignant tumors of pancreaticoduodenal area, scientific papers concerning fish bone penetration into the pancreas. Causes of pancreatic abscess development such as trauma of the pancreas, thrombosis of a.lienalis and pancreas divisum were described in the publication for the first time. Other scientific works are devoted to infectious agents, diagnosis and treatment of abscesses. Pancreatic abscess is the body's response to pancreatic infection that is characterized by specific morphological structure and heterospecific etiology. Pancreatic abscess is the transition state that combines acute destructive (acute infected necrotizing pancreatitis) and chronic degenerative (a chronic fibrotic-degenerative pancreatitis complicated by the pancreatic pseudocyst) pancreatitis. Pancreatic abscess can be considered as the marker of chronization of inflammatory and destructive pathological processes that need etiologic authentication and further treatment.*

**Keywords:** abdominal abscess, acute pancreatitis, chronic pancreatitis, pancreatic pseudocyst, chronic pancreatitis, pancreas

### Introduction

Pancreatic abscesses (PA) are attributed to nonspecific surgical abdominal infections, the main cause is purulent-destructive and degenerative diseases of the pancreas. PA is a polyethiological condition to the formation of which lead chronic (Ammann,1992; Gedam, 2017; Rodriguez, 2020) and acute pancreatitis (Fink, 1988; Rani, 2016; Reuken, 2018), the annual incidence of which ranges from 13 to 45 per 100,000 persons. (Hoilat & Katta, 2021). The other causes of PA are the following - penetration of duode-

nal ulcers, perforation of the posterior wall of the stomach into the bursa omentalis with subsequent penetration into the pancreas (An, K.Kim, J. S.Kim & J.I.Kim, 2007), splenic artery thrombosis (Lun, Jiang, Xin & Zhang, 2017), cystic degeneration and destruction of solid tumors - adenocarcinomas, Non-Hodgkin lymphomas and neuroendocrine tumors of pancreas (Greenberg, Bank & Stark, 1990). The causative agents of infection that often lead to the PA are Escherichia coli, Enterococcus, Klebsiella, Staphylococcus, Peptostreptococcus та Pseudomonas (Brook &

Frazier, 1996; Srikanth et al. 2002). Considering that the abscess is a morphological form of many pancreatic diseases, rather than a single nosology, identification of its cause is the first priority that will determine prognosis and treatment tactics.

### Aim

To analyze the characteristics of morphological, etiologic and clinical features of pancreatic abscesses on the basis of previous publications.

### Materials and methods

The analysis of the literature was carried out using electronic scientometric database Scopus, Web of Science, Ulrich's Periodicals, Google Scholar, PubMed, Medline. We analyzed literary sources published since 1909, using the keywords, such as: pancreatic abscess, abscess of pancreas. Articles published in professional English-language journals were included.

### Rewiew and discussion

Most scientific works were focused on acute pancreatitis as a cause of PA, but since the revision of Atlanta classification of acute pancreatitis in 2012, pancreatic abscesses have been excluded from the list of complications of acute pancreatitis (Colvin, Smith, Morgan & Porter, 2020). Local complications reflecting the evolution of necrotic pancreatitis are classified as acute pancreatic fluid collections (APFC), acute necrotic collections (ANC), acute pancreatic pseudocyst (PC) and walled-off necrosis (WON). As a result, in 2012 after the revision of the classification of acute pancreatitis, diagnosis or complication «pancreatic abscess» lost its clinical significance.

#### *Microbiological characteristics of pathogens of pancreatic abscess.*

A PA is an encapsulated accumulation of pus that has an intrapancreatic location. Approximately one-third of pancreatic abscesses are polymicrobial, caused mainly by enteric facultative microorganisms, the other two-thirds are predominantly gram-positive or gram-negative aerobes and anaerobes. To identify the most common causative agents of PA Brook & Frazier (1996) in the period from 1973 to 1988, based on modern aerobic and anaerobic bacteriological methodologies, investigated the types of agents that caused abscess in 46 patient cases. During the study Aerobic or facultative organisms were present in 17 specimens (37%), anaerobes were

present in 10 (22%), and mixed aerobic-anaerobic organisms were present in 19 (41%). The predominant aerobes were *E. coli*, *K. Pneumoniae* ra *S. aureus*. The predominant anaerobes were *Pep-tostreptococcus*, group B. *Fragilis*, *Clostridium*, *Prevotella*, *Veillonella* and *Fusobacterium*. In the literature were described the first reported cases of PA caused by *Bordetella bronchiseptica* (Matic & Bunce, 2015) and *Salmonella enteritidis* (Tai, Upadhyay, Jain & Goldstein, 2018). Hemanth, Guchait & Naithani (2015) performed a bacteriological analysis of the abscess content in a case of a 32-year-old woman and described the growth of *Candida tropicalis* and *Pseudomonas aeruginosa*. Gascun et al. (2007) described first reported case of PA caused by *Aeromonas hydrophila*. Reuken et al. (2018) performed a retrospective analysis of pathogen spectrum and outcome of infected pancreatic necrosis (WON) and pancreatic pseudocysts (PC) collecting data from 113 patients. Fungal infections, predominantly caused by *Candida* species, were identified in cases of 52 patients (46%). Patients with fungal pancreatic infections had a longer hospital stay (34 days vs 14 days,  $P < 0.001$  needed intensive treatment more often (55,8% vs 27,9%,  $P = 0,002$ ) and had a lower 365-day survival rate (78,4 [SE, 6,6%] vs 95,0 [SE, 2,0%],  $P = 0,035$ ), than in patients with bacterial etiology of pancreatic abscess. This analysis demonstrates the polymicrobial aerobic and anaerobic etiology of pancreatic abscess. In the literature were described several cases of pancreatic abscess due to hematogenous spread of infection. Tomás (2013) reported about infected nidus in a case of a 70-year-old woman, which had an odontogenic genesis and was visualised on CT as a PA and had an odontogenic flora (*Streptococcus anginosus*), obtained after bacteriological examination. Pethe et al. (2020) reported about odontogenic genesis of PA in a case of a 61-year-old male. Aspirate from the pancreatic cyst grew oral flora with *Actinomyces Odontolyticus* and *Rothia Dentocarioa*.

#### *Pancreatic tuberculosis as a factor in the development of pancreatic abscess.*

The incidence of pancreatic tuberculosis (PT) has increased worldwide in recent decades, accounting for 5% of all forms of tuberculosis. There are cases misdiagnosed as cystic neo-



plasms. The authors connect this to the diagnostic similarity and similar clinical picture of these diseases. Sometimes PT is complicated by PA, which is frequently observed in patients with immunodeficiency conditions (in HIV-positive patients, diabetic patients) (Chavadi, 2015; Maulahela, 2020). Panic, Maetzel, Bulajic, Radovanovic & Löhr (2020) analyzed cases of pancreatic TB published from 1978 to 2017. In a total of 121 cases a pancreatic abscesses were present in 12.1% of patients, localised mainly in the pancreatic head (59.0%) and less often in the body (18.2%), tail (13.4%) or neck (1.8%)

*Pancreatic abscess in acute pancreatitis.*

In 1988 Fink et al. (1988) analyzed 100 cases of PA treated in five different hospitals in Los Angeles, USA. All cases of pancreatic abscess followed episodes of pancreatitis: 56 cases occurred after the initial episode of pancreatitis, 12 after the second known attack of pancreatitis and 4 after the third attack. Only 48% of the patients reported fever in history, and only 23% had a temperature 38.3°C or above during hospital admission. 36% of patients had a normal serum amylase concentration on hospital admission, and in half of all cases the amylase concentration was two times less than the normal level. In the literature were described 12 cases of xanthogranulomatous pancreatitis (XGP), which is a mixed inflammatory process characterized by infiltration of lipid-laden foamy histiocytes and other inflammatory cells with marked fibrosis and destruction of the parenchyma organ. Xanthogranulomatous inflammation occurs in various organs such as skin, gastrointestinal tract, genitourinary system, soft tissues and lymph nodes. Okabayashi et al. (2007) described 2 cases of PA on a background of xanthogranulomatous pancreatitis.

*Infected pancreatic pseudocyst (PC).*

Pancreatic PC is an inflammatory lesion occurred on the background of acute or chronic pancreatitis. Since the revision of Atlanta classification of acute pancreatitis in 2012, pancreatic abscesses have been excluded from the list of complications of acute pancreatitis and was recommended to use the definition «pancreatic pseudocyst» which has similar characteristics to pancreatic abscess (pseudocapsule and presence of pus). According to Tan, Zhou, Cao & Zhang

(2018) pancreatic PC incidence range from 5 to 16% in cases of patients with acute pancreatitis, while 20–40% in cases of patients with chronic pancreatitis. The author also reported a correlation between infectious pancreonecrosis and the development of pancreatic pseudocyst (OR, 4.253; 95% CI, 3.574-7.339; p = 0.021) which has been infected and led to the formation of pancreatic abscess.

*Pancreatic abscess on the background of chronic pancreatitis.*

According to Khanna, Tiwary & Kumar (2012) pancreatic pseudocysts is most common to arise among patients with alcoholic chronic pancreatitis (from 70% to 78%). The second cause is idiopathic chronic pancreatitis (from 6% to 16%), followed by biliary pancreatitis (from 6% to 8%). Ammann et al. (1992) analyzed 336 patients with chronic pancreatitis, 10 (3%) developed an intra-abdominal abscess (6 pancreatic, 4 liver abscesses). The author reports, factors that cause abscess formation may be divided into two categories: general predisposing conditions and local factors related to pancreatic abscesses. Intra-abdominal abscesses were significantly more common in alcoholic CP (9 of 245; 3.7%) as compared with nonalcoholic CP (1 of 91; 1.1%). Splenectomy, diabetes mellitus (DM) and severe exocrine insufficiency may contribute to the development of pancreatic abscess. Among the local factors, the author includes pancreatojejunostomy, which was performed in 9 out of 10 patients. Rodríguez et al. (2020) also describe the clinical case of pancreatic abscess in a case of patient with chronic pancreatitis and decompensated DM due to excessive alcohol consumption for 5-months.

*Acute obstructive suppurative pancreatic ductitis (AOSPD).*

In the literature were described 14 studies (64 patients) concerning AOSPD, occurred on the background of chronic pancreatitis (Gedam, 2017; Wali, 2015) or as a complication of pancreatic cancer (Iwatsuka, 2018; Sheikh et al., 2020; Shimizuguchi et al., 2020). Gedam, Sadriwala & Bansod (2017) reported about the case of 33-year-old female with chronic pancreatitis, which on ultrasonography was hyper-echoic and atrophic pancreas with main pancreatic duct dilated up to 1

cm and 6mm calculus in the main pancreatic duct at the level of pancreatic head, that according to the author caused the development of AOSPD. Shimizuguchi et al. (2020) reported about 5 patients with pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) and 1 patient with chronic myelogenous leukemia (CML), which were diagnosed AOSPD. In most cases each patient had fever and abdominal pain. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) showed dilatation of the main pancreatic duct (MPD) and suppuration of the pancreatic duct. Pseudocysts, abscesses and pancreatic necrosis were excluded on abdominal CT. The authors link the occurrence of AOSPD with obstruction of the main pancreatic duct and retrograde infection from the gastrointestinal tract or biliary tract into the pancreas; bacteria produce serine protease, a kind of enzymes, and the enzyme can damage the tight junctions between pancreatic duct epithelial cells and allow leakage of pancreatic juice through protease-activated receptor 2 (PAR2). Sheikh et al. (2020) reported the development of acute obstructive purulent ductitis in a case of 71-year-old patient with pancreatic adenocarcinoma. In the literature were described 2 clinical cases of acute obstructive purulent ductitis as a complication of ERCPG (Isono, 2016; Wang, 2019). The authors attribute this to possible reflux of bacteria from the gastrointestinal tract or biliary tract into the pancreas; oversize stent, a swollen pancreas and insufficient sphincterotomy of the papilla during the first ERCP may have also aggravated outflow obstruction.

#### *Pancreatic Abscesses associated with Splenic artery Thrombosis.*

Lun, Jiang, Xin & Zhang (2017) described the case of a 65-year-old man, which was presented with acute total splenic infarct of distal part of the pancreas, complicated by the formation of an abscess due to Splenic artery Thrombosis. The authors related the development of an abscess to the anatomical feature of blood vessels. In this case, were detected no branches proximal to the thrombosed segment, which provoked ischemic necrosis of the tail of the pancreas with the subsequent development of an abscess.

#### *Pancreatic melioidosis.*

In the literature published 1 article devoted to the development of pancreatic abscess among pa-

tients with melioidosis. Intra-abdominal abscesses are a common manifestation of melioidosis, but the involvement of the pancreas is surprisingly rare and has not been registered before. Chong, Lim & Sharif(2010) described 4 clinical cases of pancreatic abscess on the background of melioidosis. Three patients had multifocal microabscesses and one had a large focal abscess. Acute and chronic pancreatitis were excluded on the basis of instrumental examination (abdominal CT). In favor of melioidosis were indicators such as general clinical manifestations, concomitant microabscessions of the liver and spleen, isolation of the pathogen *Pseudomonas pseudomallei* from blood and pus.

Among the rare causes of pancreatic abscess in the literature were described cases of penetration of duodenal ulcers into the pancreas, which was confirmed endoscopically (M. J.Kim, 2015). An et al. (2007) described a case of perforation of the posterior wall of the stomach into the pancreas by a fishbone. There are also isolated cases of pancreatic abscess, secondary to Non-Hodgkin's pancreatic lymphoma, gastrinoma and in case of patients with pancreatic adenocarcinoma (Greenberg et al. 1990).

#### *Diagnostics of pancreatic abscess.*

In order to diagnose and establish the cause of pancreatic abscesses should be used contrast-enhanced computed tomography (CT), which is the most universal method for assessment of pancreatic diseases. It has a high rate of diagnostic accuracy for determining the nature of both tumors and inflammatory disease (Mathew & Thomas, 2017). CT has a sensitivity of 90–100% for the diagnosis of a pseudocyst and fluid collections, transabdominal ultrasound (US) is 70–90% sensitive in detecting pancreatic pseudocyst or WOPN. The sensitivity and specificity of MRI, CT, and the US to detect solid debris within PFC are 100% and 100%, 25% and 100%, and 88% and 54%, respectively (Agalianos et al.2018; Umapathy et al. 2020). Endoscopic ultrasound can detect most of the cystic lesions even with size less than 2 cm, and it has 93–100% sensitivity and 92–98% specificity for differentiating pseudocyst from other fluid collections (Agalianos et al.2018). The pancreas can be visualized with ultrasound in 75–93% of patients (Dhaka et al. 2015).

### *Treatment of pancreatic abscess.*

Once the abscess is diagnosed, immediate combined antibacterial and, if possible, minimally invasive drainage should be performed. In recent years there are many results of successful surgical treatment of abdominal abscesses of various localizations, including the pancreas, by drainage under ultrasound or CT guidance (Jo, 2015; Lee, 2017; Rani, 2016; Yang, 2016). Shavrina et al. (2019) analyzed 103 clinical cases of percutaneous ultrasound-assisted drainage of intraperitoneal abscesses in the period from 2012 to 2017. According to the authors research, full recovery was observed in 101 (98%) out of 103 patients within 10-73 days. Drainage with ultrasound navigation is an effective independent way to treat abscesses. The method has demonstrated high efficiency, availability and safety, avoiding open surgical approach. Szakó et al. (2020) compared the results of endoscopic and percutaneous drainage of infected pseudocysts. Clinical success of endoscopic intervention was better than percutaneous drainage (OR = 3.36; 95% CI, 1.48, 7.63; p = 0.004). Also the recurrence rate was lower after endoscopic drainage (OR = 0.23; 95% CI 0.08, 0.66; p = 0.006). Open methods used in patients with necrotising pancreatitis. Van Brunschot et al. (2018) analyzed 1980 patients with necrotising pancreatitis, 1167 underwent open necrosectomy and 813 underwent minimally invasive surgical (n=467) or endoscopic (n=346) necrosectomy. There was a lower risk of death for minimally invasive surgical necrosectomy (OR, 0.53; 95% CI 0.34 to 0.84; p=0.006) and endoscopic necrosectomy (OR, 0.20; 95% CI 0.06 to 0.63; p=0.006). Endoscopic necrosectomy was associated with a lower risk of death than open necrosectomy in the high-risk group (3/40 vs 12/40; risk ratio, 0.27; 95% CI 0.08 to 0.88; p=0.03) and in the very high-risk group (12/57 vs 28/57; risk ratio, 0.43; 95% CI 0.24 to 0.77; p=0.005). Bang et al. (2019) didn't find significant difference in mortality (endoscopy 8.8% vs surgery 6.3%; P = .999), but complications rate was significantly higher in the surgery group ( $0.69 \pm 1.03$ ) compared with the endoscopy group ( $0.15 \pm 0.44$ ) (P = .007). Wang et al. (2019) compare laparoscopic approach or an open surgical procedure, percutaneous catheter drainage and endoscopic drainage.

Laparoscopic surgical approach associated with the shortest mean length of stay (P = 0.009), and it had the lowest total charge (P = 0.03). All three modalities have similar inpatient mortality (P = 0.28). The study also revealed that percutaneous drainage associated with more emergent admission (P < 0.001). Farias (2019) didn't find significant difference between treatment success rate (risk difference [RD] -0.09; 95% confidence interval [CI] [0.20,0.01]; P=.07) and recurrence (RD: 0.02; 95% CI [-0.04,0.07]; P=.58) between surgical and endoscopic treatment. Regarding time of hospitalization, the endoscopic group had better results (RD: -4.23; 95% CI [-5.18, -3.29]; P<.00001). When it comes to treatment cost, the endoscopic arm also had better outcomes (RD: -4.68; 95% CI [-5.43,-3.94]; P<.00001).

### **Conclusions**

1. Pancreatic abscess is the body's response to pancreatic infection that is characterized by specific morphological structure and heterospecific etiology.
2. Pancreatic abscess is the transition state that combines acute destructive (acute infected necrotizing pancreatitis) and chronic degenerative (a chronic fibrotic-degenerative pancreatitis complicated by the pancreatic pseudocyst) pancreatitis.
3. Pancreatic abscess can be considered as the marker of chronization of inflammatory and destructive pathological processes that need etiologic authentication and further treatment

### **Financing**

This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

### **Conflicts of interest**

Authors have no conflict of interest to declare.

### **Consent to publication**

Its publication has been approved by all authors and patients.

### **ORCID ID and AUTHORS CONTRIBUTION**

[0000-0002-4177-1771](https://orcid.org/0000-0002-4177-1771) (ABCDEF) Prytkov Fedir,

(BDE) Yurkin Denis

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.

- Agalianos, C., Passas, I., Sideris, I., Davides, D., & Dervenis, C. (2018). Review of management options for pancreatic pseudocysts. *Translational gastroenterology and hepatology*, 3. <https://doi.org/10.21037/tgh.2018.03.03>
- Ammann, R., Münch, R., Largiadèr, F., Akovbiantz, A., & Marincek, B. (1992). Pancreatic and hepatic abscesses: a late complication in 10 patients with chronic pancreatitis. *Gastroenterology*, 103(2), 560-565.. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(92\)90847-r](https://doi.org/10.1016/0016-5085(92)90847-r)
- An, C. H., Kim, K. H., Kim, J. S., & Kim, J. I. (2007). Pancreatic abscess caused by gastric perforation. *ANZ journal of surgery*, 77(8), 709-709. <https://doi.org/10.1111/j.1445-2197.2007.04200.x>
- Bang, J. Y., Arnoletti, J. P., Holt, B. A., Sutton, B., Hasan, M. K., Navaneethan, U., ... & Varadarajulu, S. (2019). An endoscopic transluminal approach, compared with minimally invasive surgery, reduces complications and costs for patients with necrotizing pancreatitis. *Gastroenterology*, 156(4), 1027-1040 <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.11.031>
- Brook, I., & Frazier, E. H. (1996). Microbiological analysis of pancreatic abscess. *Clinical infectious diseases*, 22(2), 384-385.. <https://doi.org/10.1093/clinids/22.2.384>
- Chavadi, C. V., Kory, S., Rao, P., & Mahale, A. (2015). Pancreatic tuberculous abscess mimicking as cystic neoplasm: A rare initial manifestation of AIDS-defining illness. *Journal of HIV and Human Reproduction*, 3(1), 20. <https://doi.org/10.4103/2321-9157.169175>
- Chong, V. H., Lim, K. S., & Sharif, F. (2010). Pancreatic involvement in melioidosis. *JOP. Journal of the Pancreas*, 11(4), 365-368. <https://doi.org/10.6092/1590-8577/3622>
- Colvin, S. D., Smith, E. N., Morgan, D. E., & Porter, K. K. (2020). Acute pancreatitis: an update on the revised Atlanta classification. *Abdominal Radiology*, 45(5), 1222-1231. <https://doi.org/10.1007/s00261-019-02214-w>
- De Gascun, C. F., Rajan, L., O'Neill, E., Downey, P., & Smyth, E. G. (2007). Pancreatic abscess due to *Aeromonas hydrophila*. *Journal of Infection*, 54(2), e59-e60. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2006.03.037>
- de Tomás Palacios, J. (2013). Absceso pancreático por *Streptococcus anginosus* postextracción dental. *Semergen: revista española de medicina de familia*, (4), 241-242.. <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2012.11.004>
- Dhaka, N., Samanta, J., Kochhar, S., Kalra, N., Appasani, S., Manrai, M., & Kochhar, R. (2015). Pancreatic fluid collections: What is the ideal imaging technique?. *World journal of gastroenterology*, 21(48), 13403 <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i48.13403>
- Farias, G., Bernardo, W. M., De Moura, D., Guedes, H. G., Brunaldi, V. O., Visconti, T., Gonçalves, C., Sakai, C. M., Matuguma, S. E., Santos, M., Sakai, P., & De Moura, E. (2019). Endoscopic versus surgical treatment for pancreatic pseudocysts: Systematic review and meta-analysis. *Medicine*, 98(8), e14255. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000014255>
- Fink, A. S., Hiatt, J. R., Pitt, H. A., Bennion, R. S., DeSouza, L. R., McCoy, R. D., ... & Wilson, S. E. (1988). Indolent presentation of pancreatic abscess: experience with 100 cases. *Archives of Surgery*, 123(9), 1067-1072. <https://doi.org/10.1001/archsurg.1988.01400330043006>
- Gedam, B. S., Sadriwala, Q. S., & Bansod, P. Y. (2017). Chronic pancreatitis with acute obstructive suppurative pancreatic ductitis: a rare case report. *Journal of surgical case reports*, 2017(2), rjx034. <https://doi.org/10.1093/jscr/rjx034>
- Greenberg, R. E., Bank, S., & Stark, B. (1990). Adenocarcinoma of the pancreas producing pancreatitis and pancreatic abscess. *Pancreas*, 5(1), 108-113. <https://doi.org/10.1097/00006676-199001000-00017>
- Hemanth, B., Guchait, P., & Naithani, N. (2015). *Candida tropicalis*, an uncommon cause of pancreatic abscess: A case report. *International Journal of Advanced Medical and Health Research*, 2(2), 116. <https://doi.org/10.4103/2349-4220.172894>
- Hoilat, G. J., & Katta, S. (2021). Pancreatic Abscess. *StatPearls* [Internet].
- Holden, J. L., Berne, T. V., & Rosoff, L. (1976). Pancreatic abscess following acute pancreatitis. *Archives of Surgery*, 111(8), 858-861. <https://doi.org/10.1001/archsurg.1976.01360260026005>
- Isono, Y., Matsusaki, S., Tanaka, H., Tochio, T., Kumazawa, H., Sase, T., Saito, T., Okano, H., Baba, Y., & Mukai, K. (2016). Acute obstructive suppurative pancreatic ductitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography in a patient with carcinoma of the pancreatic head: a case report. *The Japanese journal of gastro-enterology*, 113(2), 289-295. <https://doi.org/10.11405/nisshoshi.113.289>
- Iwatsuka, K., Nakagawara, H., Ogawa, M., Gotoda, T., Hayashi, S., Kinukawa, N., Hemmi, A., Yamao, K., Yanagisawa, A., & Moriyama, M. (2018). Spontaneous Development of Acute Obstructive Suppurative Pancreatic Ductitis Associated with Pancreatic Carcinoma: A First Case Report. *Internal medicine (Tokyo, Japan)*, 57(9), 1241-1245. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.9862-17>
- Jo, H. G., Amarat, B., Jeong, J. W., Song, H. Y., Song, S. R., & Kim, T. H. (2015). Could Transgastric Endoscopic Ultrasound-Guided Aspiration Alone Be Effective for the Treatment of Pancreatic Abscesses?. *Clinical endoscopy*, 48(4), 345. <https://doi.org/10.5946/ce.2015.48.4.345>
- Khanna, A. K., Tiwary, S. K., & Kumar, P. (2012). Pancreatic pseudocyst: therapeutic dilemma. *International Journal of Inflammation*, 2012.. <https://doi.org/10.1155/2012/279476>



- Kim, M. J., Seo, E., Kang, E. S., Kim, K. M., Oh, Y. M., Cho, B. H., ... & Park, S. M. (2015). Pyogenic pancreatic abscess mimicking pancreatic neoplasm: a four-case series. *The Korean Journal of Gastroenterology*, 65(4), 252-257. <https://doi.org/10.4166/kjg.2015.65.4.252>
- Lee, J. Y., Kim, T. H., & Chon, H. K. (2017). Isolated Pyogenic Pancreatic Abscess Successfully Treated via Endoscopic Ultrasound-guided Drainage. *The Korean Journal of Gastroenterology*, 69(5), 321-324. <https://doi.org/10.4166/kjg.2017.69.5.321>
- Lun, Y., Jiang, H., Xin, S., & Zhang, J. (2017). Splenic and Pancreatic Abscesses Associated with In Situ Thrombosis of Splenic Artery. *Annals of vascular surgery*, 45, 265-e9. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2017.06.130>
- Mathew, D. L., & Thomas, (2017). A. Computed Tomography and Ultrasonographic Evaluation of Pancreatic Mass Lesion. *J Med Res Prac*, 06(06), 212-222. <https://doi.org/10.20936/jmrp/06/06/04>
- Matic, N. A., & Bunce, P. E. (2015). Isolation of *Bordetella bronchiseptica* from blood and a pancreatic abscess. *Journal of clinical microbiology*, 53(5), 1778-1780. <https://doi.org/10.1128/JCM.00175-15>
- Maulahela, H., Fauzi, A., & Rahadiani, N. (2020). Pancreatic Tuberculosis Abscess Successfully Treated With Serial Endoscopic Ultrasound-Guided Aspirations. *ACG case reports journal*, 7(1), e00291. <https://doi.org/10.14309/crj.0000000000000291>
- Okabayashi, T., Nishimori, I., Kobayashi, M., Sugimoto, T., Kohsaki, T., Okamoto, K., ... & Onishi, S. (2007). Xanthogranulomatous pancreatic abscess secondary to acute pancreatitis: two case reports. *Hepato-gastroenterology*, 54(78), 1648-1651. PMID: 18019685
- Panic, N., Maetzel, H., Bulajic, M., Radovanovic, M., & Löhr, J. M. (2020). Pancreatic tuberculosis: A systematic review of symptoms, diagnosis and treatment. *United European Gastroenterology Journal*, 8(4), 396-402. <https://doi.org/10.1177/2050640620902353>
- Pethe, G., Sohal, S., Sharag-Eldin, R., Akbari, R., Sanghani, R., Shirsath, S., ... & Techy, M. (2020). S3345 "Having a Sweet Tooth": Case of Oral Flora Found Within a Pancreatic Abscess. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*, 115, S1740-S1741. <https://doi.org/10.14309/01.ajg.0000715428.03001.d6>
- Rani, R., uz Zaman, M. A., Mirani, A. J., & Sheikh, A. A. (2016). PANCREATIC ABSCESSSES. *The Professional Medical Journal*, 23(11), 1319-1322. <https://doi.org/10.17957/TPMJ/16.3336>
- Reuken, P. A., Albig, H., Rödel, J., Hocke, M., Will, U., Stallmach, A., & Bruns, T. (2018). Fungal infections in patients with infected pancreatic necrosis and pseudocysts: risk factors and outcome. *Pancreas*, 47(1), 92-98. <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000965>
- Rodríguez, I. O. G., Alonso, A. M., Díaz, V. F., & Fernández, M. L. (2020). Absceso pancreático en paciente con pancreatitis alcohólica crónica. *Revista Española de Quimioterapia*, 33(6), 462. <https://doi.org/10.37201/req/083.2020>
- Shavrina, N. V., Ermolov, A. S., Yartsev, P. A., Kirsanov, I. I., Khamidova, L. T., Oleynik, M. G., & Tarasov, S. A. (2019). Ultrasound in the diagnosis and treatment of abdominal abscesses. *Khirurgiia*, (11), 29-36. <https://doi.org/10.17116/hirurgia201911129>
- Sheikh, T., bin Waqar, S. H., Ghazaleh, S., Burlen, J., Javaid, T., & Nawras, A. (2020). S1437 Acute Obstructive Suppurative Pancreatic Ductitis (AOSPD) as Initial Presentation for Pancreatic Adenocarcinoma. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*, 115, S694. <https://doi.org/10.14309/01.ajg.0000707796.91293.5c>
- Shimizuguchi, R., Kikuyama, M., Kamisawa, T., Kuruma, S., & Chiba, K. (2020). Acute obstructive suppurative pancreatic ductitis in pancreatic malignancies. *Endoscopy International Open*, 8(12), E1765-E1768. <https://doi.org/10.1055/a-1268-7086>
- Srikanth, G., Sikora, S. S., Baijal, S. S., Ayyagiri, A., Kumar, A., Saxena, R., & Kapoor, V. K. (2002). Pancreatic abscess: 10 years experience. *ANZ journal of surgery*, 72(12), 881-886. <https://doi.org/10.1046/j.1445-2197.2002.02584.x>
- Szakó, L., Mátrai, P., Hegyi, P., Pécsi, D., Gyöngyi, Z., Csupor, D., ... & Vincze, Á. (2020). Endoscopic and surgical drainage for pancreatic fluid collections are better than percutaneous drainage: Meta-analysis. *Pancreatology*, 20(1), 132-141. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2019.10.006>
- Tai, D. B. G., Upadhyay, L., Jain, R., & Goldstein, R. (2018). Pancreas as an Occult Source of Recurrent *Salmonella enteritidis* Bacteremia in an Immunocompromised Patient. *Case reports in infectious diseases*, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/7296295>
- Tan, J. H., Zhou, L., Cao, R. C., & Zhang, G. W. (2018). Identification of risk factors for pancreatic pseudocysts formation, intervention and recurrence: a 15-year retrospective analysis in a tertiary hospital in China. *BMC gastroenterology*, 18(1), 1-9. <https://doi.org/10.1186/s12876-018-0874-z>
- Umamathy, C., Gajendran, M., Mann, R., Boregowda, U., Theethira, T., Elhanafi, S., ... & Saligram, S. (2020). Pancreatic fluid collections: Clinical manifestations, diagnostic evaluation and management. *Disease-a-Month*, 66(11), 100986 <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2020.100986>

Van Brunschot, S., Hollemans, R. A., Bakker, O. J., Besselink, M. G., Baron, T. H., Beger, H. G., ... & Van Santvoort, H. C. (2018). Minimally invasive and endoscopic versus open necrosectomy for necrotising pancreatitis: a pooled analysis of individual data for 1980 patients. *Gut*, 67(4), 697-706. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-313341>

Wali, E., Koo, P., & Packer, C. D. (2015). Acute obstructive suppurative pancreatic ductitis in an asymptomatic patient. *Case reports in medicine*, 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/919452>

Wang, Z., Zhang, P. P., Bai, Y., & Wang, D. (2019). A rare case of acute obstructive suppurative pancreatic ductitis associated with ERCP. *Revista espanola de enfermedades digestivas: organo oficial de la Sociedad Espanola de Patologia Digestiva*, 111(1), 73-73. <https://doi.org/10.17235/reed.2018.5756/2018>

Wang, Y., Omar, Y. A., Agrawal, R., & Gong, Z. (2019). Comparison of treatment modalities in pancreatic pseudocyst: A population based study. *World journal of gastrointestinal surgery*, 11(9), 365–372. <https://doi.org/10.4240/wjgs.v11.i9.365>

Yang, F., & Peng, Y. (2016). Progress in Diagnosis and Treatment of Severe Acute Pancreatitis Complicated with Pancreatic Abscess. *Chinese Journal of Gastroenterology*, 21(3), 190-192.. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1008-7125.2016.03.011>

## Абсцеси підшлункової залози: сучасний погляд на «стару» проблему

Притков Федір Юркін Денис

Кафедра загальної хірургії №1, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

### Address for correspondence:

Prytkov Fedir

E-mail: [f.prytkov@gmail.com](mailto:f.prytkov@gmail.com)

**Анотація:** на підставі попередніх публікацій у фахових джерелах проаналізувати характерні морфологічні, етіологічні та клінічні особливості перебігу абсцесів підшлункової залози. Теоретичний аналіз і узагальнення, систематизація, аналіз наукової та науково-методичної літератури. Проведено аналіз літератури, присвяченої дослідженню причин розвитку абсцесів підшлункової залози (ПЗ) з використанням електронних наукометричних баз даних Google Scholar, PubMed, Scopus, Web of Science та Medline. Проаналізовано літературні джерела, за ключовими словами - панкреатичний абсцес, абсцес підшлункової залози з 1909 року. Включено статті фахових англomовних видань. Проаналізовано публікації, присвячені гострому панкреатиту, хронічному панкреатиту, інфікованим псевдокістам як причині абсцесу підшлункової залози. Проаналізовано роботи присвячені доброякісним та злоякісним пухлинам панкреатодуоденальної зони, пенетрації підшлункової залози риб'ячою кісткою. Травма підшлункової залози, тромбоз a.lienalis та pancreas divisum, як причини розвитку абсцесу підшлункової залози, описані в літературі уперше. Інші роботи – інфекційними чинником, діагностиці та лікуванню абсцесів. Абсцес підшлункової залози є відповіддю організму на панкреатичну інфекцію, що характеризується специфічною морфологічною будовою та неспецифічною етіологією. Абсцес підшлункової залози є перехідним станом, що поєднує гострий деструктивний (гострий інфікований некротичний панкреатит) та хронічний дегенеративний (хронічний фіброзно-дегенеративний панкреатит ускладнений псевдокістою ПЗ) панкреатити. Абсцес підшлункової залози можна вважати маркером «хронізації» запального та деструктивного відносно сприятливого патологічного процесу, що потребує етіологічної ідентифікації та інтервенційного лікування.

**Ключові слова:** абсцес черевної порожнини, гострий панкреатит, хронічний панкреатит, псевдокіста підшлункової залози, підшлункова залоза



© 2022 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: 616.72-002-056.25-06:57.083.3  
[https://doi.org/10.32345/USMYJ.1\(128\).2022.50-56](https://doi.org/10.32345/USMYJ.1(128).2022.50-56)

Received: November 19, 2021

Accepted: January 27, 2022

## Role interleukin 18 in the course and progression of osteoarthritis in patients with obesity

Litvynova Anastasiia

Kharkiv National Medical University, Department of General Practice – Family Medicine, Kharkiv, Ukraine

### Address for correspondence:

Litvynova Anastasiia

E-mail: [ln.itvynova@gmail.com](mailto:ln.itvynova@gmail.com)

**Abstract:** *musculoskeletal disorders are an extremely common pathology. They are the most common cause of chronic pain and disability: every minute, more than 30% of adults suffer from joint pain or limited physical activity. These diseases significantly affect the psychosocial status of patients, their families, and caregivers. The course of joint diseases leads to loss of mobility, social autonomy; such patients have higher rates of hospitalization and mortality. That is, the quality of life significantly deteriorates, and the financial costs of health care for patients and society increase. It is proved that one of the predictors of arthrosis is overweight. In the pathogenesis of osteoarthritis and obesity, proinflammatory cytokines play an important role, the excess synthesis of which leads to the progression and chronicity of the process. Therefore, the aim of our study was to determine the dependence of interleukin-18 activity in patients with osteoarthritis, which occurs on the background of obesity and without it. The study presents the study of interleukin-18 in 75 people with osteoarthritis (OA), which occurred on the background of obesity (main group), and 50 patients with isolated OA (comparison group). The control group consisted of 37 healthy individuals. The diagnosis of OA was established based on the order of the Ministry of Health of Ukraine of 12.10.2006 “On medical care for patients with osteoarthritis”, unified diagnostic criteria of the Association of Rheumatologists of Ukraine (2004), and the criteria of the American College of Rheumatologists. The presence and severity of obesity were assessed according to the criteria of the International Diabetes Federation (IDF, 2005) based on the calculation of body mass index (BMI) according to the Kettle formula. When determining the level of IL-18 in the main group, it was found that the content of this cytokine was almost two times higher than the reference values ( $p < 0.05$ ). In the comparison group, the activity of IL-18 increased 1.6 times ( $p < 0.05$ ). Comparison of the content of IL-18 between the study groups allowed us to determine its increase in the presence of obesity by almost 1.2 times. The increase in IL-18 content depended on the radiological stage of joint damage: the maximum value was recorded in patients of the main group with stage 2 symptoms. Apparently, such results are a consequence of the predominance of the inflammatory reaction in the progression of the pathology due to the comprehensive involvement of extra-articular components (ligaments, tendons, bags, etc.). Slightly lower levels of IL-18 in stage 1 OA are likely to be due to the involvement of a limited portion of joint tissue, while the 3rd radiological stage is characterized by a predominance of dystrophic processes. In patients with osteoarthritis, an increase in the content of IL-18 in the serum is determined, which is associated with the development of the inflammatory process in the components of the joint. The content of IL-18 has a direct correlation with overweight / obesity and the radiological stage of the process*

*in the joints. Increased proinflammatory cytokine IL-18, which is a component of the immune system and simultaneously synthesized by adipocytes of adipose tissue, can be considered a factor that will contribute to the preservation of chronic pain and progression of the pathology. Dynamic control of IL-18 activity should be used as an indicator of the effectiveness of therapy.*

**Key words:** osteoarthritis, obesity, interleukin-18, overweight, body mass index.

## Introduction

Cytokines are considered endogenous immunomodulators: they have a universal significance in the regulation of all organ systems. Compared to exogenous modulators (chemical, bacterial, or plant origin), cytokines effect through specific receptors and are natural regulators of the functional activity of different cell types. Interleukin-18 (IL-18) in a number of monoregulatory mediators have a special place due to its key position among other cytokines involved in the formation of congenital and acquired immune response Rex, D., Agarwal, N., Prasad, T., Kandasamy, R. K., Subbannayya, Y., & Pinto, S. M. (2020), Min, H. K., Kim, S., Lee, J. Y., Kim, K. W., Lee, S. H., & Kim, H. R. (2021).

Almost 20 years later, the main properties of this cytokine were determined. Thus, it was found that IL-18 stimulates the production of IFN- $\gamma$ , GM-CSF, IL-1, IL-2, adhesion molecules and apoptosis factors Fas / FasL. At the same time, IL-18 is involved in the activation of cytotoxic T lymphocytes, NK cells, macrophages, dendritic cells and promotes the formation of an effective anti-infective and antitumor immune response. IL-18 is able to activate cellular immunity, which allows us to consider it a potential inducer of protective immunity in cancer and infectious processes (viral and bacterial) Mansoori, M. N., Shukla, P., Kakaji, M., Tyagi, A. M., Srivastava, K., Shukla, M., Dixit, M., Kureel, J., Gupta, S., & Singh, D. (2016), Min, H. K., Won, J. Y., Kim, B. M., Lee, K. A., Lee, S. J., Lee, S. H., Kim, H. R., & Kim, K. W. (2020).

IL-18, originally identified as an IFN- $\gamma$ -inducing factor, also stimulates both congenital and adaptive lymphocyte-mediated responses (Th1 and Th2), increasing NK cell activity and apoptosis (Bhaumik, S., & Basu, R., 2017). In general, it should be noted that due to the presence of various directions of action of this cytokine, it is involved not only in the body's

protective reactions but also in the pathogenesis of many diseases accompanied by chronic inflammation, autoimmune component, and tissue destruction. It has been proved that the excess of IL-18 in vitro can stimulate the expression of adhesion molecules (ICAM-1 and VCAM), i.e. it is involved in the infiltration of tissue by immunocompetent cells (Jung, Y. K., Kang, Y. M., & Han, S., 2019).

However, because IL-18, like many other immunoregulatory cytokines, is pleiotropic, its biological effects may, in some cases, be undesirable or unpredictable Fields, J. K., Günther, S., & Sundberg, E. J. (2019). For example, in the literature, there are ambiguous data on the ability of IL-18 to stimulate Tx1 or Tx2 type; the use of recombinant IL-18 in infectious or oncological processes, leads to increased production of proinflammatory cytokines and adhesion molecules, which along with the stimulatory effect on the formation of a protective immune response can have negative consequences, as this protein can cause inflammation or metastasis Gracie, J. A., Forshey, R. J., Chan, W. L., & McInnes, I. B. (1999).

In general, it should be noted that due to the presence of such diverse activity in this cytokine, it is involved in the pathogenesis of many diseases.

Thus, the ability of IL-18 to stimulate the activity of IL-1, one of the sites of formation of which are adipocytes, may serve to determine its receipt in obese patients Gracie, J. A., Forshey, R. J., Chan, W. L., & McInnes, I. B. (1999).

## Aim

These theses were the basis for a study aimed at establishing the clinical and prognostic value of interleukin-18 activity in patients with osteoarthritis, which occurs against the background of obesity.

## Materials and methods

The study involved 75 patients with osteoarthritis with overweight or obesity (main group)



and 50 patients with isolated OA (comparison group). The study groups were identical in age, sex, and history of OA. Thus, the average age of patients in the main group was  $(30.92 \pm 0.546)$  years, among them were 48 (64%) men and 27 (36%) women; in the comparison group -  $(30.95 \pm 0.545)$  years, including 32 (64%) men and 18 (36%) women. Thus, the groups were comparable in age and gender.

All the patients involved in the study signed a voluntary consent to participate in the study in accordance with the provisions of the Helsinki Declaration (2000) and European Society Directive 86/609 on human participation in biomedical research.

The diagnosis of OA was established following the order of the Ministry of Health of Ukraine of 12.10.2006 "On medical care for patients with osteoarthritis", unified diagnostic criteria of the Association of Rheumatologists of Ukraine (2004) and the criteria of the American College of Rheumatologists Hochberg, M. C., Altman, R. D., April, K. T., & Tugwell, P., (2012). Stages of OA were determined taking into account changes in radiographs of joints according to the classification of H. Kellgren and RS Lawrence Kellgren, J. H., & Lawrence, J. S. (1957).

The presence and severity of obesity were assessed according to the criteria of the International Diabetes Federation (IDF, 2005) based on the calculation of body mass index (BMI) according to the Kettle formula:  $BMI = \text{body weight (kg)} / \text{height (m}^2\text{)}$  Hochberg, M. C., Altman, R. D., April, K. T., & Tugwell, P., (2012).

The activity of IL-18 (pg/ml) was determined in fasting serum by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) - sets of reagents VectorBEST A-8870, China.

Statistical analysis was performed using the software package "Statistica 10.0" and Excel 2010. To quantify the characteristics, the results were provided in the form of medians (Me) with quarter quartile interval [Q25%; Q75%], taking into account the lack of normal distribution. Quantitative and order changes were compared using the Mann-Whitney test. In all procedures of statistical analysis, the level of significance and p were taken to be equal to or less than 0.05 ( $p < 0.05$ ).

## Results and discussion

According to the localization of joint damage, patients with OA and obesity were distributed as follows: involvement in the disease of the knee joints (gonarthrosis) was observed in 30 people (40%); moreover, unilateral lesions were found in 10 cases. OA of the hip joints (coxarthrosis) was registered in 12 patients (16%); unilateral and bilateral joint damage occurred with the same frequency - 6 patients. Combined lesions of the knee and hip joints were observed in 25 patients (33%). Simultaneous involvement in the pathology of large and small joints was determined in 8 people (11%).

Among patients in the comparison group, the "joint" distribution corresponded to the following: 34 people (68%) were diagnosed with gonarthrosis (unilateral lesions were found in 26 people), 10 patients (20%) - coxarthrosis (unilateral lesions - 7 patients). Combined lesions of the knee and hip joints were observed in 4 patients (8%); additional involvement in the process of small joints was recorded in 2 people (4%).

According to the duration of the disease, patients of the main group were divided into 4 subgroups (table 1).

**Table 1.** Distribution of the studied patients with OA according to the anamnesis

Duration of anamnesis with OA (years)	Examined patients	
	Main group	Comparison group
up to 3	28 (37,4%)	20 (40 %)
4 - 6	30 (40 %)	19 (38%)
7 - 10	13 (17,3 %)	6 (12 %)
More than 10	4 (5,3 %)	5 (10 %)

According to the Kettle index, the largest number of patients had grade I obesity (BMI - 30-34.9 kg / m<sup>2</sup>) and 22 people were in the groups with increased body weight (BMI - 25-29.9 kg / m<sup>2</sup>) and obesity II degree (BMI - 35-39.9 kg / m<sup>2</sup>).

According to the changes in radiographs and the classification of H. Kellgren and RS Lawrence, patients with OA and obesity were divided into 3 groups (table 2).

In the comparison group, the radiological stage of osteoarthritis corresponded to the following: I st. determined in 9 cases (18%), II st. - in 34

**Table 2.** Distribution of patients in the main group with osteoarthritis by radiological stages and body mass index

Examined patients (n = 75)		Distribution of patients by BMI					
		Overweigh (n=22)		Stage I obesity (n=31)		Stage II obesity (n=22)	
		Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%
Radiological stages of osteoarthritis	I (n=21)	5	23,8	13	61,9	3	14,3
	II (n=38)	17	44,7	18	47,4	3	7,9
	III (n=16)	-	-	-	-	16	100

(68%) and III st. - in 7 (14%). Patients with stage IV radiological OA were not involved.

In order to obtain control indicators, a group of 37 healthy individuals of the same age ( $30.95 \pm 0.545$  years), sex (24 (64.9%) men and 13 (35.1%) women) and normal BMI.

When determining the level of IL-18 in the main group, it was found that the content of this cytokine was almost two times higher ( $99.46 \pm 1.8$  pg / ml) than in the control group ( $53.23 \pm 1.4$

pg / ml),  $p < 0.05$ . In the comparison group, the activity of IL-18 also significantly exceeded the control index ( $86.53 \pm 1.86$  pg / ml,  $p < 0.05$ ), but was lower than in the main group of patients. At the same time, when determining the level of IL-18, taking into account the stage of obesity, the following results were obtained (table 3).

We can assume that with overweight, an increase of IL-18 may be the result of stressful effects of fat cells on periarticular tissues. Apparently, in the 1st stage of obesity, there is a relative control of this process, which inhibits the activity of IL-18 compared to people with overweight; while in the 2st obesity begins a powerful synthesis of this cytokine by adipocytes, as well as active involvement in the process of periarticular tissues.

We analyzed and proved the dependence of IL-18 activity on the degree of cartilage degradation (table 4).

In our opinion, the probable increase in IL-18 in patients with stage 2 radiological OA is the result of the predominance of inflammatory re-

**Table 3.** The content of proinflammatory cytokine IL- 18 in the serum of patients with OA depending on BMI

BMI	The content of IL-18 (pg/ml)
Control group (n=37)	$53,23 \pm 1,4$
Overweight (n=22)	$99,95 \pm 2,8$ * "
Stage I obesity (n=31)	$94,82 \pm 2,4$ *
Stage II obesity (n=22)	$105,49 \pm 4,1$ *

Note:  $p < 0.001$  \* - relative to the control group;  $p < 0.05$  "- for a group of patients with stage II obesity.

**Table 4.** The content of IL-18 (pg / ml) depending on the radiological stage of osteoarthritis in overweight and obese patients

Control group (n=37)	Radiological stages of osteoarthritis	BMI		
		Overweigh (n=22)	Stage I obesity (n=31)	Stage II obesity (n=22)
$53,23 \pm 1,4$ (K)	I	$89,95 \pm 4,97$ (A)	$90,66 \pm 3,7$ (B)	$91,86 \pm 3,02$ (C)
	II	$102,89 \pm 3,04$ (D)	$97,83 \pm 3,08$ (E)	$144,33 \pm 5,48$ (F)
	III	-	-	$102,77 \pm 3,05$ * (G)

Notes: A, B, C, D, E, F, G, K - are marked and the groups are presented in table 4.

$p < 0.05$  - probability of differences and is statistically significant between groups .

$p$  A, G  $< 0,05$  - probability of difference between groups of patients with osteoarthritis and overweight and osteoarthritis and stage II obesity;

$p$ K, A  $< 0.05$  - the probability of the difference between the control group and the group of patients with osteoarthritis and overweight.

actions due to the participation of extra-articular tissues (ligaments, tendons, bags, etc.) in inflammatory processes, in contrast to stage 1, where the processes of inflammation of these tissues are somewhat limited. At the same time, the 3rd radiological stage is characterized by a predominance of dystrophic processes.

Thus, the course of OA is accompanied by an increase in the content of IL-18 relative to normal, which confirms the presence of an active inflammatory process and is natural, both in terms of inflammation in periarticular tissues and the overall involvement of the immune system in this process. At the same time, in patients of the main group, the activity of this cytokine was more pronounced, which is the result of its additional synthesis by adipocytes of adipose tissue. The accumulation in the serum of IL-18 in patients with OA with altered BMI can be considered as a negative factor in immune disorders, which contributes to disease progression and its chronicity due to the involvement of periarticular tissues with a chronic inflammatory response due to the constant synthesis of this cytokine by adipose tissue.

### Conclusions

In patients with osteoarthritis, there is an increase in the activity of interleukin-18 as a result of the participation of the proinflammatory part of the immune system in the systemic response.

The development of osteoarthritis on the background of obesity is accompanied by a probable increase in IL-18 both in relation to the control and the comparison group, which may be due to the active participation of adipocytes in its synthesis.

The activity of IL-18 in patients with osteoarthritis depends on the stage of obesity and the degree of radiological changes in cartilage: it was maximum at the 2 st. of the specified parameters.

The dynamics of the content of IL-18 can be used as a control during long-term monitoring of osteoarthritis.

### Financing

This study was not funded.

### Conflict of interest

There was no conflict of interest during the study.

### Consent to publication

Litynova Anastasiia agreed to the publication.

### ORCID ID and AUTHORS CONTRIBUTION

[0000-0002-4229-3871](https://orcid.org/0000-0002-4229-3871) ( A,B,C,D,E,F) Litynova Anastasiia

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

- Rex, D., Agarwal, N., Prasad, T., Kandasamy, R. K., Subbannayya, Y., & Pinto, S. M. (2020). A comprehensive pathway map of IL-18-mediated signalling. *Journal of cell communication and signaling*, 14(2), 257–266. <https://doi.org/10.1007/s12079-019-00544-4>
- Min, H. K., Kim, S., Lee, J. Y., Kim, K. W., Lee, S. H., & Kim, H. R. (2021). IL-18 binding protein suppresses IL-17-induced osteoclastogenesis and rectifies type 17 helper T cell / regulatory T cell imbalance in rheumatoid arthritis. *Journal of translational medicine*, 19(1), 392. <https://doi.org/10.1186/s12967-021-03071-2>
- Mansoori, M. N., Shukla, P., Kakaji, M., Tyagi, A. M., Srivastava, K., Shukla, M., Dixit, M., Kureel, J., Gupta, S., & Singh, D. (2016). IL-18BP is decreased in osteoporotic women: Prevents Inflammation mediated IL-18 activation and reduces Th17 differentiation. *Scientific reports*, 6, 33680. <https://doi.org/10.1038/srep33680>
- Molnar, V., Matišić, V., Kodvanj, I., Bjelica, R., Jeleč, Ž., Hudetz, D., Rod, E., Čukelj, F., Vrdoljak, T., Vidović, D., Starešinić, M., Sabalić, S., Dobričić, B., Petrović, T., Antičević, D., Borić, I., Košir, R., Zmrzljak, U. P., & Primorac, D. (2021). Cytokines and Chemokines Involved in Osteoarthritis Pathogenesis. *International journal of molecular sciences*, 22(17), 9208. <https://doi.org/10.3390/ijms22179208>
- Min, H. K., Won, J. Y., Kim, B. M., Lee, K. A., Lee, S. J., Lee, S. H., Kim, H. R., & Kim, K. W. (2020). Interleukin (IL)-25 suppresses IL-22-induced osteoclastogenesis in rheumatoid arthritis via STAT3 and p38 MAPK/I $\kappa$ B $\alpha$  pathway. *Arthritis research & therapy*, 22(1), 222. <https://doi.org/10.1186/s13075-020-02315-8>
- Bhaumik, S., & Basu, R. (2017). Cellular and Molecular Dynamics of Th17 Differentiation and its Developmental Plasticity in the Intestinal Immune Response. *Frontiers in immunology*, 8, 254. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00254>

Jung, Y. K., Kang, Y. M., & Han, S. (2019). Osteoclasts in the Inflammatory Arthritis: Implications for Pathologic Osteolysis. *Immune network*, 19(1), e2. <https://doi.org/10.4110/in.2019.19.e2>

Fields, J. K., Günther, S., & Sundberg, E. J. (2019). Structural Basis of IL-1 Family Cytokine Signaling. *Frontiers in immunology*, 10, 1412. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01412>

Gracie, J. A., Forsey, R. J., Chan, W. L., & McInnes, I. B. (1999). A proinflammatory role for IL-18 in rheumatoid arthritis. *The Journal of clinical investigation*, 104(10), 1393–1401. <https://doi.org/10.1172/JCI7317>

Kellgren, J. H., & Lawrence, J. S. (1957). Radiological assessment of osteo-arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*, 16(4), 494–502. <https://doi.org/10.1136/ard.16.4.494>

Hochberg, M. C., Altman, R. D., April, K. T., & Tugwell, P., (2012). American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis care & research*, 64(4), 465–474. <https://doi.org/10.1002/acr.21596>

## Роль інтерлейкіну 18 в перебігу й прогресуванні остеоартриту в хворих з ожирінням

Літвинова Анастасія

Кафедра загальної практики - сімейної медицини та внутрішніх хвороб, Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

### Address for correspondence:

Litvynova Anastasiia

E-mail: [ln.litvynova@gmail.com](mailto:ln.litvynova@gmail.com)

**Анотація:** захворювання опорно-рухового апарату є надзвичайно поширеною патологією. Вони є найбільш частою причиною хронічного болю та інвалідності: щомиті понад 30% дорослих людей потерпають від болю в суглобах або обмеження рухової активності. Дані захворювання суттєво впливають на психосоціальний статус пацієнтів, їх родин та осіб, які здійснюють догляд. Перебіг захворювань суглобів призводить до втрати рухливості, соціальної автономності; такі хворі мають більш високі показники госпіталізації і смертності. Тобто, значно погіршується якість життя, збільшуються фінансові витрати на охорону здоров'я з боку як пацієнта, так і суспільства. Доведено, що одним із предикторів формування артрозів є надлишкова маса тіла. В патогенезі остеоартроза та ожиріння важливу роль набувають прозапальні цитокіни, надлишок синтезу яких призводить до прогресування та хронізації процесу. Тому, метою нашого дослідження було визначення залежності активності інтерлейкіну-18 у хворих на остеоартрит, що перебігає на тлі ожиріння та без нього. В роботі представлено дослідження інтерлейкіну-18 у 75 осіб з остеоартритом (ОА), що перебігав на тлі ожиріння (основна група), та 50 пацієнтів на ізольований ОА (група порівняння). Контрольну групу склали 37 практично здорових осіб. Діагноз ОА встановлювали спираючись на наказ МОЗ України від 12.10.2006 року «Про надання медичної допомоги хворим із остеоартрозом», уніфікованих діагностичних критеріїв Асоціації ревматологів України (2004) та критеріїв Американської колегії ревматологів. Наявність та тяжкість ожиріння оцінювали згідно з критеріями International Diabetes Federation (IDF, 2005) на підставі розрахунку індексу маси тіла (ІМТ) за формулою Кетле. При визначенні рівню ІЛ-18 у осіб основної групи було встановлено, що вміст даного цитокіну майже у 2 рази перевищував референтні значення ( $p < 0,05$ ). В групі порівняння активність ІЛ-18 збільшувалася у 1,6 разів ( $p < 0,05$ ). Порівняння вмісту ІЛ-18 між досліджуваними групами дозволило визначити його підвищення при наявності ожиріння майже в 1,2 рази. Збільшення вмісту ІЛ-18 залежало від рентгенологічної стадії ураження суглобів: максимальне значення реєстрували у хворих основної групи з 2-ю стадією ознак. Мабуть, такі результати є наслідком



переважання запальної реакції при прогресуванні патології через всебічне залучення поза-суглобових складових (зв'язок, сухожиль, сумок тощо). Декілька менші показники ІЛ-18 при 1-ї стадії ОА, ймовірно, є результатом участі обмеженої частини тканин суглобів; в той час, як для 3-ї рентгенологічної стадії є характерним переважання дистрофічних процесів. У хворих на остеоартрит визначається збільшення вмісту ІЛ-18 у сироватці крові, що пов'язано з розвитком запального процесу в компонентах суглоба. Вміст ІЛ-18 має пряму кореляційну залежність з надлишковою масою тіла/ожирінням та рентгенологічною стадією процесу у суглобах. Збільшення прозапального цитокіну ІЛ-18, який є одним із складових імунної системи та одночасно синтезується адипоцитами жирової тканини, можна розглядати в якості фактора, що буде сприяти збереженню хронічного болю та прогресуванню патології. Динамічний контроль активності ІЛ-18 доцільно використовувати в якості показника ефективності терапії.

**Ключові слова:** остеоартрит, ожиріння, інтерлейкін-18, зайва вага, індекс маси тіла.



© 2022 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: 616.831-006.04-085.849.11-036.8  
[https://doi.org/10.32345/USMYJ.1\(128\).2022.57-73](https://doi.org/10.32345/USMYJ.1(128).2022.57-73)

Received: December 25, 2021

Accepted: February 18, 2022

## Survival after stereotactic radiosurgery of recurrent glioblastomas in patients with radical resection of primary tumor

Griazov Andrii<sup>1</sup>, Glavatskyi Oleksandr<sup>1</sup>, Zemskova Oksana<sup>1</sup>, Gryazov Andrey<sup>1</sup>, Chuvashova Olga<sup>1</sup>, Khmelnytskyi Hennadii<sup>1</sup>, Shuba Iryna<sup>1</sup>, Kruchok Iryna<sup>1</sup>, Shevelov Maksim<sup>1</sup>, Stuley Volodymyr<sup>2</sup>

<sup>1</sup> State Institution “Romodanov Neurosurgery Institute, National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup> MMSA Department of the “Institute for Applied Systems Analysis”, National Technical University of Ukraine “Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute”, Kyiv, Ukraine

### Address for correspondence:

Zemskova Oksana

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

**Abstract:** glioblastoma (GBM) is an aggressive tumor with high rate of recurrence and estimated survival of 15-18 months after diagnosis. Factors associated with longer survival of GBM patients are age < 50 years, high performance status and radical resection of the primary tumor. The optimal treatment for recurrence/ progression of GBM has not yet been determined and remains a challenging issue. Stereotactic radiosurgery (SRS) is considered today as a therapeutic option for effective treatment of recurrent malignant gliomas. The aim of this retrospective study was to analyze the survival after SRS of the recurrent GBM in a cohort of 59 patients, which had a radical resection of the primary tumor. The cohort consisted of 59 patients (28 / 47.5% of women and 31 / 52.5% of men); the average age was 51 years (interval 24 - 81). SRS was performed by means of linear accelerator “Trilogy” (USA) (6 MeV) from 2014 to 2020 at the State Institution “Romodanov Neurosurgery Institute”. In all cases, the diagnosis of grade 4 GBM according to the WHO classification was confirmed after neurosurgical procedures of the primary tumor. All 59 patients underwent the maximal safe removal of the primary tumor: in the vast majority of cases (54 / 91.5%) - in the perifocal area; in 5 / 8.5% of cases - subtotal. In all 59 cases, patients received adjuvant radiation therapy (total dose 60 Gy in 30 fractions); in 33 / 55.9% of cases radiotherapy was combined with concomitant alkylating chemotherapy (CHT) (Temozolomide 75 mg / m<sup>2</sup>). In 31 / 52.5% of patients, maintenance alkylating CHT was continued (Temozolomide 150-200 mg / m<sup>2</sup>). In most cases (51 / 86.4%) recurrent GBM (RGM) was diagnosed by clinical and radiological signs; in 8 / 13.6% of patients - after repeated surgery. Overall survival (OS), recurrence/progression free survival (RFS) and survival after recurrence (SAR) represented the end-points of the study. The effect of the following quantitative and categorical factors (covariates) on the survival was studied: sex, age, performance status, combination of adjuvant RT with alkylating chemotherapy, neurosurgical procedures of RGM, type of GBM recurrence, total dose of irradiation (BED<sub>11</sub>) and SRS dose (BED<sub>11</sub>), number of SRS fractions, volume of target in SRS, duration of RFS. The effect of RFS was studied in three independent groups: group I – RFS < 10 months; group II – RFS from 10 to 20 months; group III – RFS > 20 months. The survival was analyzed by Kaplan-Meier (KM) method. Log-rank test was used for analysis of the survival according to the binary predictors. The effect

of several categorical factors on survival was analyzed by Pearson Chi-square test. The effect of the quantitative covariates on survival was studied by regression analysis in Cox proportional risk model. Hazard ratio was calculated with 95 % confidential intervals (CI). The analysis revealed the following. Median OS following SRS RGBM was 26.3 months (95 % CI 17 – 45.5), median RFS was 12.9 months (95 % CI 8.4 – 25.6), median SAR – 9.8 months (95 % CI 6.7 – 24.4). Two-year OS in our study was 56 %. 6-month survival after SRS – 77 %; one-year survival after SRS – 39 %, and two-year survival after SRS – 28 %. The significant impact of performance status ( $p = 0.00159$ ), duration of recurrence-free period ( $p = 0.02711$ ) and surgical resection of RGBM ( $p = 0.009391$ ) on the OS was demonstrated. The best OS was shown for the patients with Karnofsky score 90, recurrence occurring after more than 20 months and previous surgical resection of RGBM. The effects of other factors on OS were not demonstrated. Such factors as age, sex, performance status, adjuvant RT with concomitant alkylating CHT, surgical resection of RGBM, type of recurrence, number of SRS fractions,  $BED_{11}$  in SRS RGBM,  $BED_{11}$  for overall courses of irradiation, SRS target volume demonstrated no effect on SAR. SRS is non-invasive method for RGBM treatment that allows for improving the survival without significant radiation toxicity. Primary biological properties of the tumor seem to be of priority in determining the survival of RGBM patients. Although irradiation of GBM is advantageous regarding the improvement of the survival, one could also speculate that re-irradiation of the recurrent malignant glioma triggers some changes in its biology neutralizing the potential effect of the survival factors that had predictive value before re-irradiation.

**Key words:** neoplasms, malignant glioma, glioblastoma, neurosurgical procedures, recurrence, radiosurgery, survival.

## Introduction

Glioblastoma (GBM) is the most common primary malignant brain tumor in adults that is characterized by the negative prognosis, high rate of recurrence and mortality (Wen et al., 2019, Simińska et al., 2021). GBM ranks third by the prevalence among all tumors of central nervous system (CNS) and first among malignant tumors of CNS. GBM is the most aggressive of all brain tumors. In majority of cases, patients die within 15-18 months after diagnosis. Five-year survival of GBM patients is not more than 6.8 % (Ostrom et al., 2021). Among the factors associated with better survival of GBM patients are the age below 50, better performance status, and radical resection of tumor. O<sup>6</sup>-methylguanine DNA methyltransferase (MGMT) promoter methylation is considered as more favorable prognostic molecular feature (Wick et al., 2018). Mutation of *IDH* gene (isocitrate dehydrogenase) and 1p19q codeletion were considered as the significant prognostic factor in the former WHO classifications of CNS tumors. Nevertheless, in WHO classification 2016, these features are considered as the characteristic signs of the specified subtypes of gliomas. Therefore, these markers could not be of prognostic value within the framework of each specified subtype (Weller et al., 2021).

It should be recognized that the association between the extent of tumor resection and treatment outcome in GBM patients is still a point of discussion. It is believed the prevention of the surgically acquired neurological deficits that worsen the quality of life of the patient and increase the risk of the additional postoperative complication is more important than the extent of resection per se. Moreover, the surgical intervention is not sufficient for the treatment of the diffuse gliomas, which require complex therapy (Gulati et al., 2011, Kommers et al., 2021, Sacko et al., 2021). Nevertheless, less extent of resection and larger volume of residual tumor tissue represent the negative prognostic factors for gliomas of different subtypes whichever are their grades (Grabowski et al., 2014, Brown et al., 2016, Molinaro et al., 2020). There are no data from corresponding randomized controlled clinical trials since the design of the trial to resolve this problem encounters the utmost difficulties (Weller et al., 2021). At the same time, one should take note of the local recurrence pattern (usually within 2 cm from the area covered by the primary tumor) that is typical for GBM (Rapp et al., 2017). Such local recurrence within 2 cm from the resection cavity is believed as inevitable taking into account extremely high

level of recurrence (Brandes et al., 2009, Dörner et al., 2013). The optimal approach for treating recurrence or progression of high-grade glioma is still debatable and remains a difficult problem for multidisciplinary teams of neurooncologists. Stereotactic radiosurgery (SRS) as the high-tech precision treatment is considered as the therapeutic option for effective management of the recurrent malignant gliomas (Bräutigam et al., 2019, Lovo et al., 2021). Due to up-to-date improved techniques of radiotherapy, novel visualization techniques, and increasing radiobiological knowledge of brain tissues, the repeated irradiation became possible for this complicated category of patients. The decision is taken on an individual basis taking into account the nature of the recurrence, the previous treatment, the performance status as well as the preferences of the patient and the expected quality of life (García-Cabezas et al., 2021). Several aspects of reirradiation of GBM patients are awaiting their decision, in particular, criteria for selecting of the most favorable candidates for such a treatment and accounting for the factors that affect positively the survival. The present study deals with the analysis of the survival after radiosurgery of recurrent GBM (RGGM) in patients with radical resection of primary tumor. The factors affecting survival in this category of patients is also analyzed.

#### Aim

Analysis of survival after SRS of RGGM in cohort of patients with radical resection of primary tumor.

#### Methods

The data of the prospective study performed at the State Institution “Romodanov Neurosurgery Institute, National Academy of Medical Sciences of Ukraine” have been presented. The study included 59 patients with RGGM treated with SRS using linear accelerator “Trilogy” (USA) (6 MeV) in 2014-2020. The study was approved by the Committee on Ethics and Bioethics of the Institute (Meeting Minutes No. 3 of June 6, 2016).

Inclusion criteria:

- males and females aged above 18 years;
- voluntary informed written consent to participate in the study, willingness and ability to comply with the procedures of the study and the follow-up;

- anticipated survival time of more than 3 months;
- pathohistologically confirmed diagnosis of GBM;
- pathohistologically confirmed recurrence/progression of GBM or clinical-and-radiological features of recurrence/progression of GBM;
- > 3 de novo multicentric recurrent tumors;
- Karnofsky performance status (KI)  $\geq$  70; performance status according to ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) scale  $\leq$  0–2.

The distribution of the patients under study according to the major characteristics is given in Table 1.

Table 1. Major characteristics of patients

Characteristics	Number of patients (total number n=59)	%
Sex		
males	31	52.5
females	28	47.5
Age (years)		
mean	51	
range	24 – 81	
Localization of primary tumor		
lobar	54	91.5
median extension	5	8.5
multicentric growth	0	0
MGMT status		
methylated promoter of MGMT gene	3	5.1
non-methylated promoter of MGMT gene	6	10.2
no data	50	84.7
IDH 1 status		
IDH1 - wild type	9	15.3
no data	50	84.7
Adjuvant radiotherapy (RT) (60 Gy, 30 fractions) + concomitant chemotherapy (CHT) (Temozolomide 75 mg/m <sup>2</sup> 7 days a week during RT course)	33	55.9
Adjuvant RT (60 Gy, 30 fractions) without concomitant CHT	26	44.1



Volume of primary tumor resection			
total	54	91.5	
subtotal	5	8.5	
Adjuvant CHT (Temozolomide 150-200 mg/m <sup>2</sup> )			
yes	31	52.5	
no	28	47.5	
Type of GBM recurrence			
local growth	41	69.5	
multifocal growth	11	18.6	
de novo solitary tumor	7	11.9	
Performance status (KI) prior to SRS			
90	11	18.6	
80	22	37.3	
70	26	44.1	
Surgical resection of RGBM			
yes	8	13.6	
no	51	86.4	
Number of SRS fractions			
1	40	67.8	
3	6	10.2	
4	6	10.2	
5	7	11.8	
PTV (cm <sup>3</sup> ) in SRS			
median	13.99		
95 % confidence interval (CI)	11.6 – 17.2		
p	< 0.0001		
BED <sub>11</sub> in SRS of RGBM (Gy)			
median	39.3		
95 % CI	39.3 – 43.3		
p	0.0217		
Overall BED <sub>11</sub> for all courses (Gy)			
median	110.2		
95 % CI	108.0–114.2		
p	0.0483		
Prescription dose (PD) in SRS of RGBM (Gy)			
median	14.0		
95 % CI	12 – 16		
p	0.0001		
Total boost dose (TBD) in SRS of RGBM (Gy)			
median	18.0		
95 % CI	16 – 18.5		
p	< 0.0001		

According to the requirements of the State Standard of Ukraine, Shapiro-Wilk test was used

for testing normality of data distribution. The following data were shown to be normally distributed: the age in the general group of observation ( $p = 0.0785$ ); biologically effective dose (BED<sub>11</sub>) – both overall BED<sub>11</sub> and BED<sub>11</sub> in SRS of the recurrent tumor in female patients ( $p = 0.8020$  and  $p = 0.1373$ , respectively); the age and BED<sub>11</sub> in SRS of the recurrence in male patients ( $p = 0.3752$  and  $p = 0.8355$ , respectively). When the data were not normally distributed, the parameters of a central tendency (median with 95 % confidential intervals (CI): min-max) were used.

The group under study comprised 28 (47.5 %) females and 31 (52.5 %) males. The mean age was 51 years (range 24-81). The mean age of male patients was 52.7 years (29-81). The median age of female patients was 54.4 (95 % CI 38.5–56.0;  $p = 0.0088$ ).

The diagnosis of GBM grade 4 according to WHO classification was verified following the surgical treatment of the primary tumor.

The maximal safe resection of the primary tumor was performed in radical extent. In most cases (54/91.5 %), the “total” resection along the perifocal area was provided; in 5 (8.5 %) cases, the resection was subtotal.

It should be noted that molecular genetic assessment of *MGMT* status and *IDH1* mutation of the primary tumor was performed only in few cases (9/15.3 %). This could be explained by the fact that the majority of patients included into the study have been under treatment before the molecular genetic tests were implemented following the revision of WHO classification of CNS tumors in 2016 (Louis et al., 2016).

In all cases, the neurosurgical procedure of the primary tumor was followed by the adjuvant radiotherapy (TBD 60 Gy, 30 fractions). In 33 cases, radiotherapy was combined with the concomitant alkylating CHT (Temozolomide 75 mg/m<sup>2</sup>). In 31 (52.5 %) cases, CHT with Temozolomide (150-200 mg/m<sup>2</sup>) continued after the completion of adjuvant CHT.

In most cases (51/86.4 %), the persistence of the disease was confirmed by the complex of clinical and radiological features being indicative of the local recurrence or extended GBM growth. RGBM was visualized as the focus of pathological accumulation of paramagnetic in brain MRI

with intravenous paramagnetic contrast within the area of the resection of the primary tumor (local recurrence/continuous GBM growth) or de novo solitary focus or several foci of multicenter growth without pseudoprogression features according to RANO (Response Assessment in Neuro-Oncology) criteria (Wen et al., 2010). When possible, the conventional diagnostic procedures were supplemented with perfusion techniques (MRI or CT) taking into account their advantages in differential diagnosis between RGBM and pseudoprogression.

In 8 (13.6 %) cases, the recurrent/continuous tumor growth was diagnosed based on pathomorphological findings following the secondary surgical intervention (5 cases of subtotal resection and 3 cases of partial resection).

In all cases, when the persistence of the disease was suspected, the final decision was taken by the multidisciplinary neuro-oncological group consisted of neurosurgeon, medical oncologist, radiation oncologist and radiologist.

According to the recurrence pattern, the patients with local growth of tumor (within the area of the primary tumor) were predominant (41/69.5 %). The progression of multicenter type (11/18.6 %) or de novo appearance of solitary tumor focus (7/11.9 %) was less prevalent. Suggesting that the shared features exist in de novo appearance of solitary tumor focus and GBM progression of multicenter type, we could consider these two patterns as the phases of the single process of the multifocal tumor growth. On this assumption, we thought it appropriate to combine the patients with these two patterns of progression into a single group for the purposes of the statistical analysis of the results.

SRS was performed provided that the performance status of the patient was not less than 70 points according to KI or  $\leq 0-2$  according to ECOG scale. In almost half of the patients under study (26/44.1 %), KI was 70.

Linear accelerator “Trilogy” (USA) (6 MeV) was used for SRS treatment. The target volume of irradiation was delineated by fusion MRI and CT images. The gross tumor volume (GTV) was defined as the visible lesion on MRI contrast-enhanced images. The additional field for CTV (Clinical Tumor Volume) was not added but for

PTV (Planning Tumor Volume) the “safety margin” up to 5.0 mm was added (Bräutigam et al., 2019). In cases of previous surgical resection of RGBM, the irradiation target comprised the surgical cavity and the adjacent cerebral tissue. The borderlines for irradiation target were delineated in the way allowing to reduce maximally the contact between the irradiation area and the brain critical structures (visual tracts, optic nerves, chiasm, brainstem, hippocampus). The dose regime was defined on an individual basis taking into account the volume of the irradiated target, its localization regarding the proximity to the brain critical structures,  $BED_{11}$  for the first course of irradiation; time elapsed since the first irradiation. The permissible dose loading onto the critical structures of the brain was calculated according to the estimated normal tissue complication probability (NTCP) (Marks et al., 2010).

The parameters of irradiation and dose fractionation in SRS of RGBM are given in Table 1.

SRS was performed without concomitant systemic therapy.

As accompanying therapy (by clinical indications – symptomatic cerebral edema, epileptic attacks, etc.), corticosteroids with oral inhibitors of proton pump, anticonvulsants, and osmotic diuretics were used.

Overall survival (OS), recurrence-free (progression-free) survival (RFS) and survival after recurrence (SAR) represented the end-points of the study. OS was calculated in months as the time from the date of the surgical resection of the primary tumor to the date of death (event) or the date of the last observation (censored observation). The rates of 3-, 6-, 12-, 18-, 24-month survival were also assessed.

RFS was calculated as the time from the date of the surgical resection of the primary tumor to the date of SRS RGBM. SAR was calculated as the time from the date of SRS to the date of death (event) or the date of the last observation (censored observation).

The effect of the following quantitative and categorical factors (covariates) on the survival was studied: sex, age, performance status (KI), combination of adjuvant RT with alkylating CHT, surgical resection of RGBM, type of GBM recurrence, overall dose for the total courses of

irradiation ( $BED_{11}$ ) and SRS dose (PD, TBD,  $BED_{11}$ ), number of SRS fractions, volume of target in SRS, duration of RFS.

The effect of RFS was studied in three independent groups of patients: group I – RFS < 10 months; group II – RFS from 10 to 20 months; group III – RFS > 20 months.

The survival was analyzed by Kaplan-Meier (KM) method.

Log-rank test (for comparing survival curves for different groups under study) was used for analysis of the survival according to the binary predictors. The effect of several categorical factors on survival was analyzed by Pearson Chi-square test

The effect of the quantitative covariates on survival was studied by regression analysis in Cox proportional risks model. Hazard ratio (HR) was calculated with 95 % CI.

The statistical significance was proved by comparing p values obtained with the critical acceptance/rejection level for statistical hypotheses  $\alpha = 5\%$ . STATISTICA 64 ver.10.0.1011.0 StatSoft Inc was used for the statistical processing of the data.

## Results

### 1. Survival study

At the time of the survival analysis, 42 (71.19 %) of 59 patients died.

OS median in the cohort under study was 26.3 months (95 % CI 17 – 45.5), RFS median – 12.9 months (95 % CI 8.4 – 25.6), SAR median – 9.8 months (95 % CI 6.7 – 24.4).

12-month OS was 93 % (95 % CI 86 – 100), 18-month OS – 68 % (95 % CI 56 – 80), 24-month OS – 55 % (95 % CI 42 – 68).

6-month RFS was 84 % (95 % CI 74 – 93), 12-month RFS – 52 % (95 % CI 38 – 66); 18-month RFS – 52 % (95 % CI 38 – 66); 24-month RFS – 26 % (95 % CI 12 – 39).

For SAR, 3-month survival was 89 % (95 % CI 82 – 97), 6-month survival – 77 % (95 % CI 67 – 88), 12-month survival – 39 % (95 % CI 26 – 53), 18-month survival – 34 % (95 % CI 21 – 48), 24-month survival – 28 % (95 % CI 14 – 41).

The analysis of survival demonstrates the most patients (77 %) survive not less than 6 months following SRS RGBM, while more than half of patients (56 %) survive 24 months following the surgical resection of the primary tumor.

Survival data in the cohort under study are presented in Fig. 1-3.

### 2. Analysis of survival predictors

The design of the study envisaged to analyze OS and SAR depending on several quantitative and categorical factors: sex, age, performance status (KI), combination of adjuvant RT with alkylating CHT, surgical resection of RGBM, type of GBM recurrence, overall dose load for the total courses of irradiation ( $BED_{11}$ ) and in SRS ( $BED_{11}$ ; PD; TBD), number of SRS fractions, volume of target in SRS, duration of RFS.

These factors were considered as such that could affect potentially the survival parameters in RGBM patients. This fact encouraged us to perform the corresponding analysis.

#### 2.1. Analysis of survival according to binary predictors

OS and SAR were analyzed according to the following predictors:

- Combination of adjuvant RT with alkylating CHT (Temozolomide 75 mg/m<sup>2</sup>): groups “Adjuvant RT + concomitant CHT” vs “Adjuvant RT without concomitant CHT”;
- Type of GBM recurrence: groups “Local recurrence” vs “De novo solitary tumor + multifocal growth”;
- Number of SRS fractions: groups “one fraction” vs “more than one fraction”;
- Sex: groups “males” vs “females”;
- $BED_{11}$  in SRS RGBM: groups “ $\geq 40.0$  Gy” vs “ $< 40.0$  Gy”;
- $BED_{11}$  for overall courses of irradiation: groups “ $\geq 110.0$  Gy” vs “ $< 110.0$  Gy”;
- Surgical resection of RGBM: groups “Surgical resection of RGBM” vs “Without surgical resection of RGBM”
- Age: groups “ $< 45$  years” vs “ $\geq 45$  years”.

The results of the statistical analysis are given in Table 2.

The analysis has not revealed the statistically significant effects on survival (OS or SAR) of the following factors: combination of adjuvant RT with alkylating CHT, type of GBM recurrence (“Local recurrence” vs “De novo solitary tumor + multifocal growth”), number of SRS fractions (“one fraction” vs “more than one fraction”), sex, age (“ $< 45$  years” vs “ $\geq 45$  years”),  $BED_{11}$  in SRS RGBM (“ $\geq 40.0$  Gy” vs “ $< 40.0$

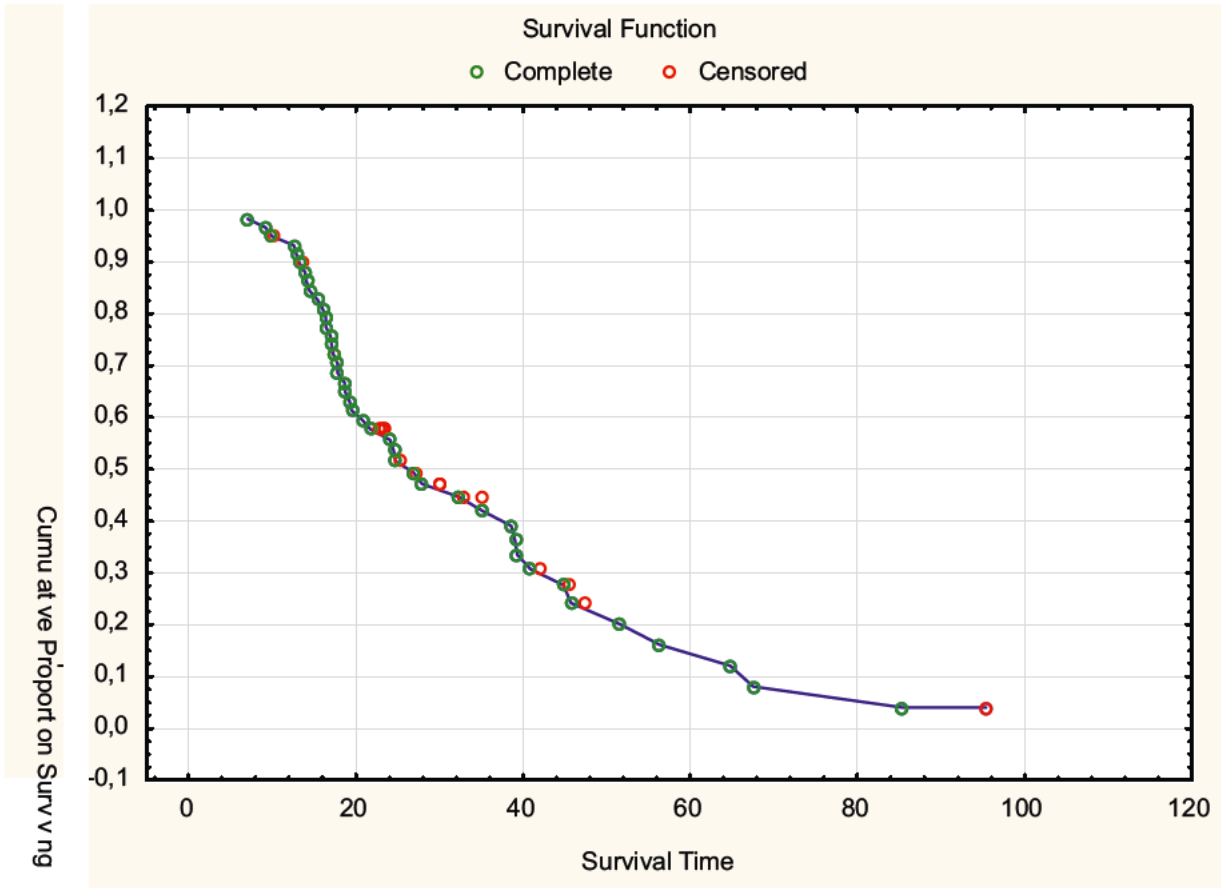


Fig. 1. Kaplan-Meier curve of OS (in months) for retrospective analysis of 59 RGBM patients

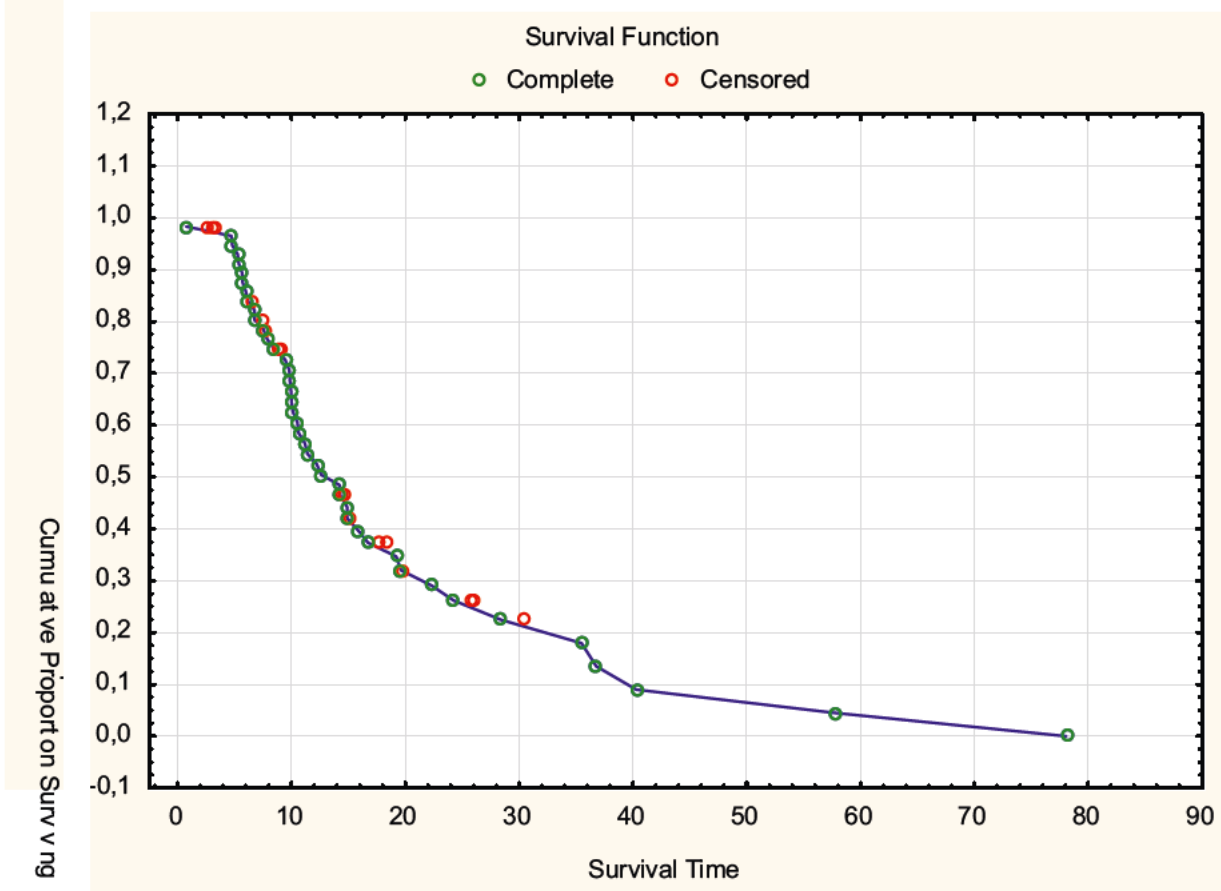


Fig. 2. Kaplan-Meier curve of RFS (in months) for retrospective analysis of 59 RGBM patients



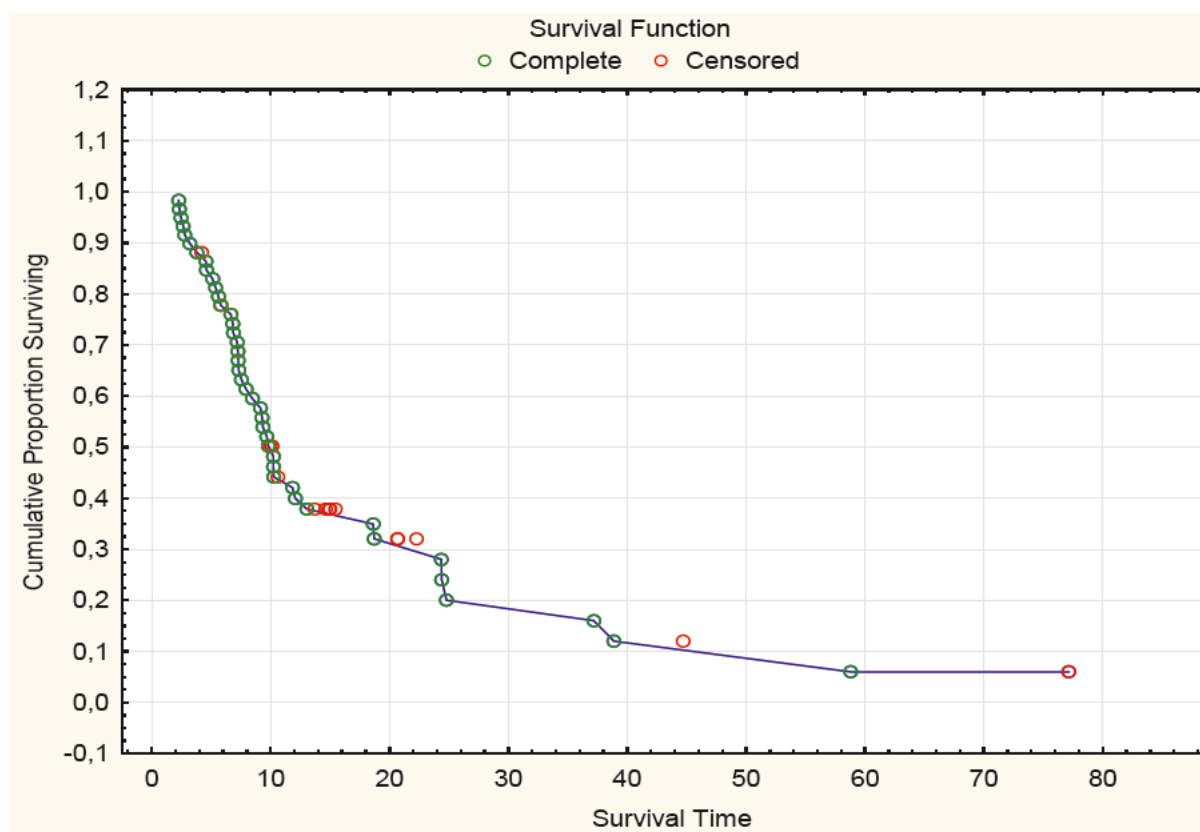


Fig. 3. Kaplan-Meier curve of SAR (in months) for retrospective analysis of 59 RGBM patients

Gy”), BED11 for overall courses of irradiation (“ $\geq 110.0$  Gy” vs “ $< 110.0$  Gy”).

The significance of the predictive value of the sex as to OS ( $p = 0.05627$ ) is borderline as to the acceptance or rejection of null hypothesis. It is probable that the increased number of observations could result in statistically significant difference in OS between males and females ( $p \leq 0.05$ ). Therefore, this question requires further analysis with increased number of patients that should contribute to the increased statistical power.

We have shown the statistically significant difference in OS between groups “Surgical resection of RGBM” and “Without surgical resection of RGBM” ( $p = 0.02711$ ) with better outcome in patients to whom the surgical resection of RGBM has been performed. Nevertheless, no difference in SAR between these groups has been demonstrated ( $p = 0.36582$ ). Further studies are required to resolve this inconsistency. Since surgical resection of RGBM affects positively on OS, the same effect could be supposed also for SAR with increasing number of patients included into further study.

## 2.2. Analysis of the effects of categorical factors on survival

According to the design of the study, we have analyzed the effects of categorical factors (performance status, type of GBM recurrence, age group and RFS) on the survival.

We have not demonstrated the predictive value of the type of GBM recurrence as to OS when OS of patients with local recurrence, de novo solitary tumor and multifocal type progression was compared (Chi-square = 1.750949;  $df = 2$ ;  $p = 0.41667$ ). Moreover, the type of recurrence was not predictive for survival after SRS (Chi-square = 3.579759;  $df = 2$ ;  $p = 0.16700$ ).

The comparison of survival in groups stratified according to their age (group I –  $< 45$  years; group II – 45–59 years; group III –  $\geq 60$  years) has not demonstrated statistically significant difference both for OS (Chi-square = 1.822209;  $df = 2$ ;  $p = 0.40209$ ) and for survival after SRS (Chi-square = 2.296786;  $df = 2$ ;  $p = 0.31716$ ).

In contrast, the significant effect of performance status (KI) on OS has been shown (Chi-square = 12.88648;  $df = 2$ ;  $p = 0.00159$ ).

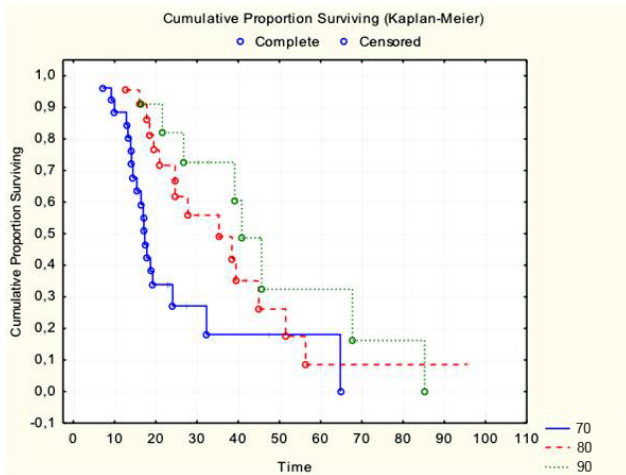
**Table 2.** Analysis of the predictive value of studied factors on OS and SAR

Factor	Calculation data		
Combination of adjuvant RT with alkylating CHT: groups “Adjuvant RT + concomitant CHT” vs “Adjuvant RT without concomitant CHT”	OS	Log-Rank Test WW = -1.052; Sum = 39.078; Var = 9.7979; Test statistic = -0.336057	p = 0.73683
	SAR	Log-Rank Test WW = -2.843; Sum = 39.42; Var = 9.8842; Test statistic = -0.904326	p = 0.36582
Type of GBM recurrence: groups “Local recurrence” vs “De novo solitary tumor + multifocal growth”	OS	Log-Rank Test WW = -2.564; Sum = 39.078; Var = 8.4276; Test statistic = -0.883379	p = 0.37703
	SAR	Log-Rank Test WW = -3.401; Sum = 39.421; Var = 8.5018; Test statistic = -1.16627	p = 0.24350
Number of SRS fractions: groups “one fraction” vs “more than one fraction”	OS	Log-Rank Test WW = 1.1857; Sum = 39.078; Var = 8.6788; Test statistic = 0.4024739	p = 0.68734
	SAR	Log-Rank Test WW = -0.8917; Sum = 39.421; Var = 8.7552; Test statistic = -0.301355	p = 0.76314
Sex: groups “males” vs “females”	OS	Log-Rank Test WW = 6.0101 Sum = 39.078; Var = 9.9121; Test statistic = 1.908977	p = 0.05627
	SAR	Log-Rank Test WW = 4.2980; Sum = 39.421; Var = 9.9994; Test statistic = 1.359195	p = 0.17408
BED11 in SRS RGBM: groups “≥ 40.0 Gy” vs “< 40.0 Gy”	OS	Log-Rank Test WW = 0.28047. Sum = 39.078. Var = 9.9350; Test statistic = 0.0889822	p = 0.92910
	SAR	Log-Rank Test WW = 2.4034; Sum = 39.421; Var = 10.022; Test statistic = 0.7591867	p = 0.48381
BED11 for overall courses of irradiation: groups “≥ 110.0 Gy” vs “< 110.0 Gy”	OS	Log-Rank Test WW = -2.165; Sum = 39.078; Var = 9.5924; Test statistic = -0.698928	p = 0.48460
	SAR	Log-Rank Test WW = 2.1781; Sum = 39.421; Var = 9.6768; Test statistic = 0.7001883	p = 0.48381
Surgical resection of RGBM: groups “Surgical resection of RGBM” vs “Without surgical resection of RGBM”	OS	Log-Rank Test): WW = 4.7700; Sum = 39.078; Var = 4.6592; Test statistic = 2.209868	p = 0.02711
	SAR	Log-Rank Test WW = -2.843; Sum = 39.421; Var = 9.8842; Test statistic = -0.904326	p = 0.36582
Age: groups “< 45 years” vs “≥ 45 years”	OS	Log-Rank Test WW = 3.8279 Sum = 39.078 Var = 9.2955; Test statistic = 1.255516	p = 0.20929
	SAR	Log-Rank Test WW = 2.5193; Sum = 39.421; Var = 9.3773; Test statistic = 0.8227000	p = 0.41068

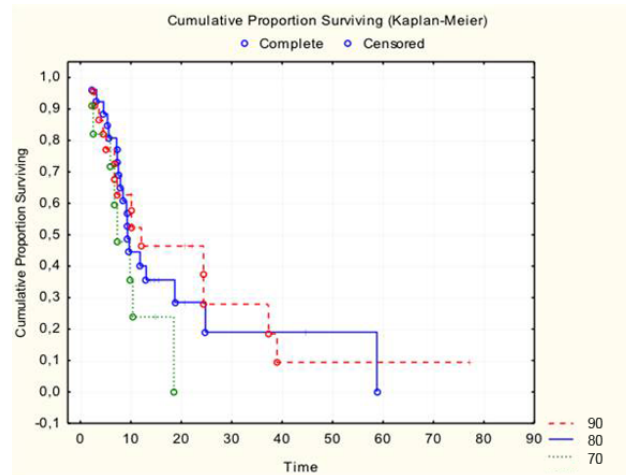
Significant difference in OS was also demonstrated when OS was compared in three groups of patients stratified according to RFS, namely, RFS < 10 months; 10–20 months; > 20 months (Chi-square = 1.750949; df = 2; p = 0.00066). The median of OS in patients with KI = 70 was 17.1 months, KI = 80 – 26.6 months, KI = 90 – 39.1 months.

At the same time, neither the duration of recurrence-free period, nor performance status affected SAR (Chi-square = 1.468320; df = 2; p = 0.47992 and Chi-square = 1.203675; df = 2; p = 0.54781, respectively). The corresponding KM curves were practically the same.

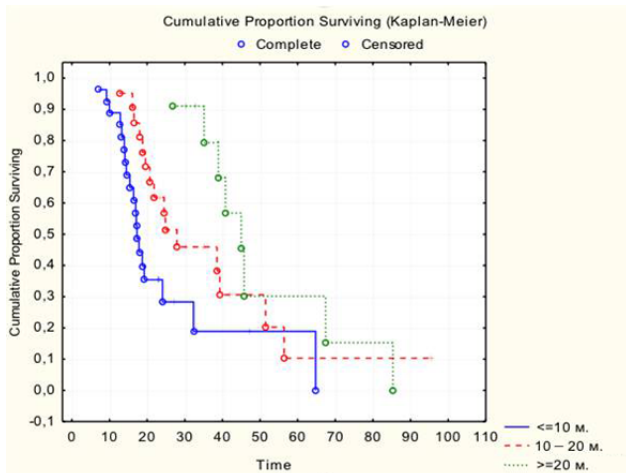
The results of the analysis are presented in Fig. 4-7.



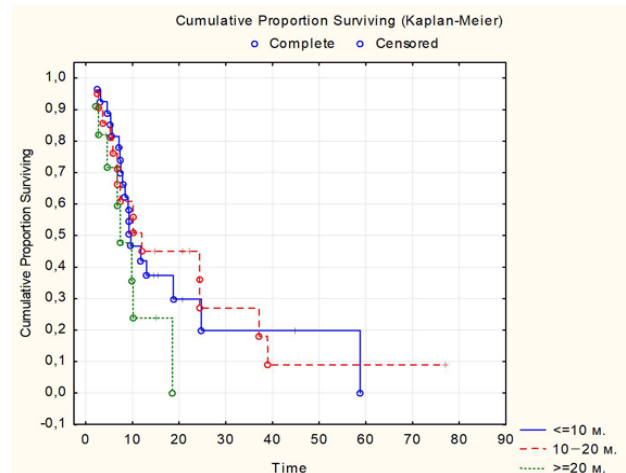
**Fig. 4.** Kaplan-Meier curves of OS (in months) for retrospective analysis of the cohort of 59 RGBM patients depending on Karnofsky performance status



**Fig. 5.** Kaplan-Meier curves of SAR (in months) for retrospective analysis of the cohort of 59 RGBM patients depending on Karnofsky performance status



**Fig. 6.** Kaplan-Meier curves of OS (in months) for retrospective analysis of the cohort of 59 RGBM patients depending on the time to recurrence with stratification in three groups: RFS < 10 months; 10–20 months; > 20 months



**Fig. 7.** Kaplan-Meier curves of SAR (in months) for retrospective analysis of the cohort of 59 RGBM patients depending on the time to recurrence with stratification in three groups: RFS < 10 months; 10–20 months; > 20 months

### 2.3. Analysis of the effects of quantitative covariates on survival

The Cox proportional risk model was used for analyzing the effect of quantitative covariates on the survival. According to the design of the study, we have analyzed the effects of the following covariates: age, duration of recurrence-free period, number of SRS fractions, SRS RGBM dose (PD, TBD,  $BED_{11}$ ),  $BED_{11}$  for overall courses of irradiation, SRS target volume. The results of the corresponding statistical calculations are given in Tables 2 and 3.

Only RFS demonstrated the significant impact on OS in the cohort under study (HR 0.97; 95 % CI 0.94 – 0.99,  $p = 0.009391$ ). For other covariates, no statistically significant effect on survival risks has been demonstrated.

#### *Radiotoxicity following SRS*

All patients tolerated well SRS. No cases of severe radiotoxicity grade > 2 according to CTC (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE – Version 5.0) (Freites-Martinez et al., 2021) was registered.

**Table 2.** Calculation of the effects of covariates on OS according to Cox model

Covariate	Parameter estimate	Standard error	Chi-square	P value	95% Lower CL	95% Upper CL	Hazard Ratio	95% Hazard Ratio Lower CL	95% Hazard Ratio Upper CL
Number of SRS fractions	-0.050451	0.098225	0.263808	0.607516	-0.242969	0.142067	0.950801	0.784296	1.152654
PD in SRS	0.010829	0.034250	0.099974	0.751861	-0.056299	0.077958	1.010888	0.945256	1.081078
TBD in SRS	-0.017769	0.022070	0.648220	0.420750	-0.061026	0.025488	0.982388	0.940799	1.025815
BED11 in SRS	-0.011558	0.015677	0.543588	0.460950	-0.042284	0.019168	0.988508	0.958597	1.019353
BED11 for overall courses of irradiation	-0.019626	0.011443	2.941724	0.086319	-0.042054	0.002801	0.980565	0.958818	1.002805
Target volume in SRS	-0.002754	0.005062	0.296042	0.586374	-0.012674	0.007166	0.997250	0.987406	1.007192
Age	0.017077	0.011941	2.045281	0.152679	-0.006327	0.040481	1.017224	0.993693	1.041312
RFS	-0.034411	0.013248	6.746824	0.009391	-0.060376	-0.008446	0.966175	0.941410	0.991590

**Table 3.** Calculation of the effects of covariates on SAR according to Cox model

Covariate	Parameter estimate	Standard error	Chi-square	P value	95% Lower CL	95% Upper CL	Hazard Ratio	95% Hazard Ratio Lower CL	95% Hazard Ratio Upper CL
PD in SRS	-0.005437	0.035300	0.023719	0.877601	-0.074623	0.063750	0.994578	0.928093	1.065826
TBD in SRS	0.020451	0.025647	0.635867	0.425211	-0.029816	0.070718	1.020662	0.970625	1.073278
BED11 in SRS	0.016601	0.018504	0.804939	0.369621	-0.019665	0.052868	1.016740	0.980527	1.054290
BED11 for overall courses of irradiation	0.006133	0.011817	0.269379	0.603749	-0.017027	0.029294	1.006152	0.983117	1.029727
Target volume in SRS	-0.001070	0.005015	0.045538	0.831017	-0.010900	0.008760	0.998930	0.989159	1.008798
Age	0.011677	0.011660	1.002857	0.316620	-0.011177	0.034531	1.011745	0.988885	1.035134
RFS	0.013943	0.010955	1.620053	0.203084	-0.007527	0.035414	1.014041	0.992501	1.036048



## Discussion

RGBM prognosis is the most desperate in neuro-oncology. Meanwhile, there is still no consensus as to the standards of treatment of such patients. One of the reasons is the absence of the highly effective therapies with the acceptable toxicity profile. When the strategy of treatment is elaborated, such factors as the previous therapy, age of patient, performance status, status of the methylation of the promoter of *MGMT* gene, and the feature of the progression of the disease are conventionally considered (Weller et al., 2021). Nevertheless, certain evidence in favor of the usefulness of the repeated irradiation in RGBM currently exists. SRS RGBM as the repeated irradiation following the first RT course is deemed as one of the most promising method for treatment of such patients allowing for improving their survival. Nevertheless, the randomized clinical trials are required for elucidating the optimal treatment strategy (García-Cabezas et al., 2021).

SRS as the technique for RGBM treatment has been known for more than two decades. Firstly, SRS is promising due to its noninvasiveness. Moreover, SRS allows delivering a dose with high submillimeter precision providing for the high dose gradient at the border between the irradiated target and the adjacent tissues with minimal neurotoxicity. This is of peculiar importance since these patients have already received high radiation dose during the first course of RT. After all, other non-invasive alternatives are not available. As to such non-invasive technique as low intensity alternating electric fields (Tumor-treating fields, TTF), this method is not highly available (Lovo et al., 2021).

In 1995, one of the first studies devoted to the use of SRS for RGBM treatment analyzed the outcome of SRS treatment in 35 patients with recurrent malignant glioma (26 GB multiforme and 9 anaplastic gliomas; mean volume of irradiated target 28 cm<sup>3</sup>) (Hall et al., 1995). OS in this cohort was 21 months with survival after SRS – 8 months. Young age of the patient represented the predictive factor of better survival in both univariate and multivariate analysis. Improved survival was associated with better performance status (KI) in univariate analysis. Nevertheless, such factors as histological type of tumor, target volume or dose did not affect survival. Radiation

necrosis rate was 14 % and the number of the surgeries due to symptomatic necrosis was lower than after brachytherapy.

In the study by German authors (Combs et al., 2005), survival rate after SRS RGBM was somehow higher. In a group of 32 patients with RGBM, median of OS was 22 months and median of survival after SRS – 10 months (the median follow-up time was 13 months). The survival rate at one year was 90 %, and 49 % and 26 % at 2 and 3 years. 6-month and 12-month survival following SRS was 72 % and 28 %, respectively. The median of progression-free survival following SRS was 7 months. The profile of SRS toxicity was acceptable. No severe cases of acute radiation toxicity (grade >2) or severe long-term toxicities including radionecrosis were observed.

It should be emphasized that both studies above were published before the large-scale implementation of Stupp protocol of alkylating CHT with Temozolomide into neurooncological practice (Stupp et al., 2005). The use of Temozolomide in concomitant and adjuvant regimens allows increasing two-year OS in GBM patients to 26.5 % as compared to 10.4 % for postoperative RT as single treatment modality. Nevertheless, if one checks these data against those obtained with SRS in RGBM, a credit should be given to the contribution of the improved radiation technologies into the increasing survival of such patients.

In this context, the study by Ohgaki et al., 2004 that presented results of the population study of the GBM patients' survival in Zurich canton is worthwhile noticing. Among 715 patients treated in 1980-1994, one-year survival amounted to 17.7 % while two-year survival – only 3.3 %.

Niranjan et al., 2018 analyzed 297 histologically confirmed RGBM cases treated by Gamma knife in Pittsburgh, USA. Retrospective analysis demonstrated OS median of 18 months and one-year and two-year survival – 72.5 % and 29.5 %, respectively. The survival median after SRS was 9 months. Among significant predictors were target volume < 14 cm<sup>3</sup>, dose ≥ 15 Gy and age of patients < 60 years. The side reactions were observed in 23 % of cases. In most cases, they were controlled by corticosteroids.

Along with several clinical reports on the repeated irradiation treatment of RGBM, including SRS, there are some publications on contain-

ing meta-analyses of the current experience in the field. In recent study, the database comprising 2095 RGBM patients who were subjected to the re-irradiation in 1998-2018 due to GBM recurrence/progression was analyzed (Kazmi et al., 2019). Meta-analysis demonstrated that 6-month survival following irradiation was 73 % and 12-month survival – 36 %. Irradiation with  $\leq 5$  fractions was associated with higher 6-month progression-free survival (47 % vs 26 %,  $P = 0.005$ ) that is in favor of radiosurgical treatment approaches in RGBM. In general, the toxicity of re-irradiation was acceptable, although the data presented in different studies varied. Therefore, according to meta-analysis data, re-irradiation of RGBM provides for the acceptable control of the disease and acceptable survival levels.

Our data on survival following SRS RGBM are quite comparable to that of other authors. Namely, OS median was 26.3 months (95 % CI 17 – 45.5), RFS median was 12.9 months (95 % CI 8.4 – 25.6), SAR median – 9.8 months (95 % CI 6.7 – 24.4). Two-year survival of patients in our study was 56 % (95 % CI 42 – 68); one-year survival – 39 % (95 % CI 26 – 53). These data are similar to those presented in both clinical reports and meta-analyses. Our analysis of the survival predictors deserves special attention. We have demonstrated that only surgical resection of RGBM, performance status before SRS and duration of recurrence-free period are predictors of better OS. No factors under study affected SAR that was rather unexpected. Such results are somehow related to the results presented by Combs et al., 2005, who did not find the association between any of studied factors (age, performance status, extent of respectability of primary tumor, duration of recurrence-free period, class according to RPA classification, PTV volume) and survival values.

It is logical to assume that both our data and the findings presented by other teams are in favor of the concept claiming the priority of the primary biological properties of the tumors in defining the survival of GBM patients independently of treatment modalities. Although irradiation of GBM is advantageous regarding the improvement of the survival, one could also suppose that re-irradiation of the recurrent malignant glioma triggers some changes in its biological properties offsetting the potential effects on survival exert-

ed by several factors that had predictive survival value before re-irradiation.

To sum up, both our own data and the data by other authors demonstrate the suitability of SRS in the treatment of RGBM. This therapeutic modality could be considered as the appreciable factor of the current progress in RGBM treatment. Nevertheless, the optimization of the approaches in RGBM treatment remains the urgent problem in neuro-oncology inciting to further studies in the field.

### Conclusions

1. OS median following SRS RGBM was 26.3 months (95 % CI 17 – 45.5), RFS median was 12.9 months (95 % CI 8.4 – 25.6), SAR median – 9.8 months (95 % CI 6.7 – 24.4).
2. Two-year OS in our study was 56 %. 6-month survival after SRS – 77 %; one-year survival after SRS – 39 %, and two-year survival after SRS – 28 %.
3. The significant effect of performance status ( $p = 0.00159$ ), duration of recurrence-free period ( $p = 0.02711$ ) and surgical resection of RGBM ( $p = 0.009391$ ) on the OS was demonstrated. The best OS was shown for the patients with KI 90, recurrence occurring after more than 20 months and previous surgical resection of RGBM. The effects of other factors on OS were not demonstrated.
4. No significant impact on SAR of such factors as age, sex, KI, combination of the adjuvant RT with alkylating CTH, surgical resection of RGBM, type of recurrence, number of SRS fractions,  $BED_{11}$  in SRS RGBM,  $BED_{11}$  for overall courses of irradiation, SRS target volume was demonstrated.
5. Radiosurgery is non-invasive method for RGBM treatment that allows for improving the survival without significant radiation toxicity. Primary biological properties of the tumor seem to be of priority in determining the survival of RGBM patients.
6. Although irradiation of GBM is advantageous regarding the improvement of the survival, one could also suppose that re-irradiation of the recurrent malignant glioma triggers some changes in its biological properties offsetting the potential effects on survival exerted by several factors that had predictive survival value before re-irradiation.

### Funding

Financing by the State Budget of Ukraine.

### Conflict of interest

Authors claim the absence of the conflict of interests that could potentially be harmful to objectivity of the study.

### 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

[0000-0002-2210-1430](https://orcid.org/0000-0002-2210-1430) (B) Griazov Andrii

[0000-0003-0889-9762](https://orcid.org/0000-0003-0889-9762) (F) Glavatskyi Oleksandr

[0000-0001-9462-8330](https://orcid.org/0000-0001-9462-8330) (D) Zemskova Oksana

[0000-0003-1785-6705](https://orcid.org/0000-0003-1785-6705) (F) Gryazov Andrey

[0000-0001-6767-4665](https://orcid.org/0000-0001-6767-4665) (E) Chuvashova Olga

[0000-0002-9854-3681](https://orcid.org/0000-0002-9854-3681) (B) Khmelnytskyi Hennadii

[0000-0003-4385-4877](https://orcid.org/0000-0003-4385-4877) (B) Shuba Iryna

[0000-0002-6418-4430](https://orcid.org/0000-0002-6418-4430) (B) Kruchok Iryna

[0000-0002-1387-5725](https://orcid.org/0000-0002-1387-5725) (B) Shevelov Maksim

[0000-0001-7552-7024](https://orcid.org/0000-0001-7552-7024) (C) Stuley Volodymyr

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

## REFERENCES

- Brandes, A. A., Tosoni, A., Franceschi, E., Sotti, G., Frezza, G., Amistà, P., Morandi, L., Spagnoli, F., & Ermani, M. (2009). Recurrence pattern after temozolomide concomitant with and adjuvant to radiotherapy in newly diagnosed patients with glioblastoma: correlation With MGMT promoter methylation status. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 27(8), 1275–1279. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.19.4969>
- Bräutigam, E., Lampl, C., Track, C., Nieder, C., Pichler, J., Hammer, J., & Geinitz, H. (2019). Re-irradiation of recurrent glioblastoma as part of a sequential multimodality treatment concept. *Clinical & translational oncology: official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico*, 21(5), 582–587. <https://doi.org/10.1007/s12094-018-1957-6>
- Brown, T. J., Brennan, M. C., Li, M., Church, E. W., Brandmeir, N. J., Rakszawski, K. L., Patel, A. S., Rizk, E. B., Suki, D., Sawaya, R., & Glantz, M. (2016). Association of the Extent of Resection With Survival in Glioblastoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA oncology*, 2(11), 1460–1469. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.1373>
- Combs, S. E., Widmer, V., Thilmann, C., Hof, H., Debus, J., & Schulz-Ertner, D. (2005). Stereotactic radiosurgery (SRS): treatment option for recurrent glioblastoma multiforme (GBM). *Cancer*, 104(10), 2168–2173. <https://doi.org/10.1002/cncr.21429>
- Dörner, L., Mustafa, A., Rohr, A., Mehdorn, H. M., & Nabavi, A. (2013). Growth pattern of tumor recurrence following bis-chloroethylnitrosourea (BCNU) wafer implantation in malignant glioma. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*, 20(3), 429–434. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2012.01.060>
- Freites-Martinez, A., Santana, N., Arias-Santiago, S., & Viera, A. (2021). Using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE - Version 5.0) to Evaluate the Severity of Adverse Events of Anticancer Therapies. CTCAE versión 5.0. *Evaluación de la gravedad de los eventos adversos dermatológicos de las terapias antineoplásicas. Actas dermo-sifiliográficas*, 112(1), 90–92. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2019.05.009>
- García-Cabezas, S., Rivin Del Campo, E., Solivera-Vela, J., & Palacios-Eito, A. (2021). Re-irradiation for high-grade gliomas: Has anything changed?. *World journal of clinical oncology*, 12(9), 767–786. <https://doi.org/10.5306/wjco.v12.i9.767>
- Grabowski, M. M., Recinos, P. F., Nowacki, A. S., Schroeder, J. L., Angelov, L., Barnett, G. H., & Vogelbaum, M. A. (2014). Residual tumor volume versus extent of resection: predictors of survival after surgery for glioblastoma. *Journal of neurosurgery*, 121(5), 1115–1123. <https://doi.org/10.3171/2014.7.JNS132449>
- Gulati, S., Jakola, A. S., Nerland, U. S., Weber, C., & Solheim, O. (2011). The risk of getting worse: surgically acquired deficits, perioperative complications, and functional outcomes after primary resection of glioblastoma. *World neurosurgery*, 76(6), 572–579. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2011.06.014>
- Hall, W. A., Djalilian, H. R., Sperduto, P. W., Cho, K. H., Gerbi, B. J., Gibbons, J. P., Rohr, M., & Clark, H. B. (1995). Stereotactic radiosurgery for recurrent malignant gliomas. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 13(7), 1642–1648. <https://doi.org/10.1200/JCO.1995.13.7.1642>
- Kazmi, F., Soon, Y. Y., Leong, Y. H., Koh, W. Y., & Vellayappan, B. (2019). Re-irradiation for recurrent glioblastoma (GBM): a systematic review and meta-analysis. *Journal of neuro-oncology*, 142(1), 79–90. <https://doi.org/10.1007/s11060-018-03064-0>

- Kommers, I., Ackermans, L., Ardon, H., van den Brink, W. A., Bouwknegt, W., Balvers, R. K., van der Gaag, N., Bosscher, L., Kloet, A., Koopmans, J., Laan, M. T., Tewarie, R. N., Robe, P. A., van der Veer, O., Wagemakers, M., Zwinderman, A. H., & De Witt Hamer, P. C. (2021). Between-hospital variation in rates of complications and decline of patient performance after glioblastoma surgery in the dutch Quality Registry Neuro Surgery. *Journal of neuro-oncology*, 152(2), 289–298. <https://doi.org/10.1007/s11060-021-03697-8>
- Louis, D. N., Perry, A., Reifenberger, G., von Deimling, A., Figarella-Branger, D., Cavenee, W. K., Ohgaki, H., Wiestler, O. D., Kleihues, P., & Ellison, D. W. (2016). The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta neuropathologica*, 131(6), 803–820. <https://doi.org/10.1007/s00401-016-1545-1>
- Lovo, E. E., Moreira, A., Barahona, K. C., Ramirez, J., Campos, F., Tobar, C., Caceros, V., Sallabanda, M., & Sallabanda, K. (2021). Stereotactic Radiosurgery for Recurrent Glioblastoma Multiforme: A Retrospective Multi-Institutional Experience. *Cureus*, 13(10), e18480. <https://doi.org/10.7759/cureus.18480>
- Marks, L. B., Yorke, E. D., Jackson, A., Ten Haken, R. K., Constine, L. S., Eisbruch, A., Bentzen, S. M., Nam, J., & Deasy, J. O. (2010). Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 76(3 Suppl), S10–S19. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.07.1754>
- Molinario, A. M., Hervey-Jumper, S., Morshed, R. A., Young, J., Han, S. J., Chunduru, P., Zhang, Y., Phillips, J. J., Shai, A., Lafontaine, M., Crane, J., Chandra, A., Flanigan, P., Jahangiri, A., Cioffi, G., Ostrom, Q., Anderson, J. E., Badve, C., Barnholtz-Sloan, J., Sloan, A. E., ... Berger, M. S. (2020). Association of Maximal Extent of Resection of Contrast-Enhanced and Non-Contrast-Enhanced Tumor With Survival Within Molecular Subgroups of Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma. *JAMA oncology*, 6(4), 495–503. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.6143>
- Niranjan, A., Monaco, E. A., III, Kano, H., Flickinger, J. C., & Lunsford, L. D. (2018). Stereotactic Radiosurgery in the Multimodality Management of Residual or Recurrent Glioblastoma Multiforme. *Progress in neurological surgery*, 31, 48–61. <https://doi.org/10.1159/000466998>
- Ohgaki, H., Dessen, P., Jourde, B., Horstmann, S., Nishikawa, T., Di Patre, P. L., Burkhard, C., Schüler, D., Probst-Hensch, N. M., Maiorka, P. C., Baeza, N., Pisani, P., Yonekawa, Y., Yasargil, M. G., Lütolf, U. M., & Kleihues, P. (2004). Genetic pathways to glioblastoma: a population-based study. *Cancer research*, 64(19), 6892–6899. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-04-1337>
- Ostrom, Q. T., Cioffi, G., Waite, K., Kruchko, C., & Barnholtz-Sloan, J. S. (2021). CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2014-2018. *Neuro-oncology*, 23(12 Suppl 2), iii1–iii105. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab200>
- Rapp, M., Baernreuther, J., Turowski, B., Steiger, H. J., Sabel, M., & Kamp, M. A. (2017). Recurrence Pattern Analysis of Primary Glioblastoma. *World neurosurgery*, 103, 733–740. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.04.053>
- Sacko, O., Benouaich-Amiel, A., Brandicourt, P., Niaré, M., Charni, S., Cavandoli, C., Brauge, D., Catalaa, I., Brenner, A., Moyal, E. C., & Roux, F. E. (2021). The Impact of Surgery on the Survival of Patients with Recurrent Glioblastoma. *Asian journal of neurosurgery*, 16(1), 1–7. [https://doi.org/10.4103/ajns.AJNS\\_180\\_20](https://doi.org/10.4103/ajns.AJNS_180_20)
- Simińska, D., Korbecki, J., Kojder, K., Kapeczuk, P., Fabiańska, M., Gutowska, I., Machoy-Mokrzyńska, A., Chlubek, D., & Baranowska-Bosiacka, I. (2021). Epidemiology of Anthropometric Factors in Glioblastoma Multiforme-Literature Review. *Brain sciences*, 11(1), 116. <https://doi.org/10.3390/brainsci11010116>
- Stupp, R., Mason, W. P., van den Bent, M. J., Weller, M., Fisher, B., Taphoorn, M. J., Belanger, K., Brandes, A. A., Marosi, C., Bogdahn, U., Curschmann, J., Janzer, R. C., Ludwin, S. K., Gorlia, T., Allgeier, A., Lacombe, D., Cairncross, J. G., Eisenhauer, E., Mirimanoff, R. O., European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups, ... National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (2005). Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *The New England journal of medicine*, 352(10), 987–996. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043330>
- Weller, M., van den Bent, M., Preusser, M., Le Rhun, E., Tonn, J. C., Minniti, G., Bendszus, M., Balana, C., Chinot, O., Dirven, L., French, P., Hegi, M. E., Jakola, A. S., Platten, M., Roth, P., Rudà, R., Short, S., Smits, M., Taphoorn, M., von Deimling, A., ... Wick, W. (2021). EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood. *Nature reviews. Clinical oncology*, 18(3), 170–186. <https://doi.org/10.1038/s41571-020-00447-z>
- Wen, P. Y., Macdonald, D. R., Reardon, D. A., Cloughesy, T. F., Sorensen, A. G., Galanis, E., Degroot, J., Wick, W., Gilbert, M. R., Lassman, A. B., Tsien, C., Mikkelsen, T., Wong, E. T., Chamberlain, M. C., Stupp, R., Lamborn, K. R., Vogelbaum, M. A., van den Bent, M. J., & Chang, S. M. (2010). Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 28(11), 1963–1972. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.26.3541>
- Wen, P. Y., Weller, M., Lee, E. Q., Alexander, B. M., Barnholtz-Sloan, J. S., Barthel, F. P., Batchelor, T. T., Bindra, R. S., Chang, S. M., Chiocca, E. A., Cloughesy, T. F., DeGroot, J. F., Galanis, E., Gilbert, M. R., Hegi, M. E., Horbinski, C., Huang, R. Y., Lassman, A. B., Le Rhun, E., Lim, M., ... van den Bent, M. J. (2020). Glioblastoma in adults: a Society for Neuro-Oncology (SNO) and European Society of Neuro-Oncology (EANO) consensus review on current management and future directions. *Neuro-oncology*, 22(8), 1073–1113. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noaa106>
- Wick, W., Osswald, M., Wick, A., & Winkler, F. (2018). Treatment of glioblastoma in adults. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*. <https://doi.org/10.1177/1756286418790452>



## Вживаність після радіохірургічного лікування рецидивних гліобластом у хворих із радикальною резекцією первинної пухлини

Грязов Андрій<sup>1</sup>, Главацький Олександр<sup>1</sup>, Земскова Оксана<sup>1</sup>, Грязов Андрій<sup>1</sup>, Чувашова Ольга<sup>1</sup>, Хмельницький Геннадій<sup>1</sup>, Шуба Ірина<sup>1</sup>, Кручок Ірина<sup>1</sup>, Шевельов Максим<sup>1</sup>, Стулей Володимир<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Державна установа «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України», Київ, Україна

<sup>2</sup> Інститут прикладного системного аналізу НТУУ «КПІ імені І. Сикорського», Київ, Україна

**Анотація:** гліобластома (ГБ) – це агресивна пухлина, що характеризується високим рівнем рецидивування та призводить до смерті більшості хворих через 15–18 місяців після встановлення діагнозу. Факторами, що асоціюються з більш тривалою виживаністю хворих на ГБ, є вік до 50 років, кращий функціональний статус та радикальна резекція первинної пухлини. Оптимальне лікування при рецидиві або прогресуванні ГБ до цього часу не визначено та залишається складною проблемою. Стереотаксична радіохірургія (СРХ) є методом прецизійного високотехнологічного опромінення, що розглядається сьогодні як терапевтична опція ефективного впливу на рецидивні злоякісні гліоми. Метою даного ретроспективного дослідження був аналіз виживаності після СРХ рецидивної ГБ в когорті 59 хворих, яким було проведено радикальну резекцію первинної пухлини. Досліджувана когорта складалась з 59 хворих (28 / 47,5% жінок та 31 / 52,5% чоловіків); середній вік в загальній групі склав 51 рік (інтервал 24 – 81). СРХ проводилось на лінійному прискорювачі «Trilogy» (США) (6 MeV) в період з 2014 р. по 2020 р. в Державній установі «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України». В усіх випадках діагноз ГБ 4 ступеню за класифікацією ВООЗ був підтверджений патоморфологічно після резекції первинної пухлини. Всім 59 хворим було проведено максимальне безпечне видалення первинної пухлини в радикальному об'ємі: в переважній кількості спостережень (54 / 91,5%) – по перифокальній зоні; в 5 / 8,5% випадках – субтотально. В усіх 59 випадках хворим було проведено ад'ювантне променеве лікування після видалення первинної пухлини (сумарна вогнищева доза (СВД) 60 Гр, 30 фракцій), яке в 33 випадках було поєднане з алкілюючою ХТ (темозоломід 75 мг/м<sup>2</sup>). У 31 / 52,5 % хворого після завершення конкомітантної ХТ продовжилось ХТ лікування (темозоломід 150-200 мг/ м<sup>2</sup>). У більшості спостережень (51 / 86,4%) РГБ було діагностовано за сукупністю клініко-радіологічних ознак; у 8 / 13,6 % хворих – патоморфологічно, після повторного хірургічного втручання. Кінцевими точками дослідження були загальна виживаність (ЗВ), безрецидивна (безпрогресивна) виживаність (БРВ) та виживаність після настання рецидиву (ВІР). Вивчався вплив на виживаність наступних кількісних та категоріальних факторів: стать, вік, функціональний статус, поєднання ад'ювантної ПТ з алкілюючою ХТ, хірургічне видалення РГБ, тип рецидивування ГБ, дозове навантаження за всі курси опромінення сумарно (за біологічно-ефективною дозою (BED<sub>11</sub>)) та при СРХ, кількість фракцій СРХ, об'єм мішені СРХ, термін безрецидивного періоду/виживаності (БРВ). Вплив на виживаність такого фактору як БРВ досліджувався шляхом розподілення когорти на три незалежні групи в залежності від тривалості безрецидивного періоду: група I – БРВ < 10 місяців; група II – БРВ від 10 до 20 місяців; група III – БРВ > 20 місяців. Виживаність хворих була проаналізована методом Каплана-Майєра (КМ). Логарифмічний ранговий тест (для порівняння КМ кривих виживаності для різних досліджуваних груп) використовували для дослідження виживаності за бінарними предикторами. Порівняння впливу декількох категоріальних факторів на виживаність здійснювалось за допомогою  $\chi^2$ -тесту (Pearson Chi-square test). Для дослідження впливу на виживаність кількісних коваріат використовували регресійний аналіз за

моделлю пропорційних ризиків Кокса. Співвідношення ризиків (hazard ratio, HR) розраховано з 95% довірчими інтервалами (ДІ). В результаті проведеного аналізу було виявлено наступне. Медіана ЗВ після СРХ РГБ склала 26,3 місяців (95% ДІ 17 – 45,5), медіана БРВ – 12,9 місяців (95% ДІ 8,4 – 25,6), медіана ВПР – 9,8 місяців (95% ДІ 6,7 – 24,4). Дворічна ЗВ була досягнута більшою половиною (56%) хворих. Після СРХ 6-місячна виживаність склала 77%. Один рік після СРХ РГБ прожили 39% хворих, два роки після СРХ – 28% хворих. Такі фактори як функціональний статус за індексом Карновського (ІК) при СРХ РГБ ( $p = 0,00159$ ), тривалість безрецидивного періоду ( $p = 0,02711$ ) та проведення хірургічного видалення РГБ ( $p = 0,009391$ ) продемонстрували статистично значущий вплив на ЗВ. Найкращу ЗВ у вибірці мали хворі із 90 балами за ІК; за умови настання рецидиву ГБ після 20 місяців і при виконанні резекції РГБ. Інші досліджені фактори не показали значущого впливу на ЗВ. Не було зафіксовано статистично значущого впливу на ВПР жодного із наступних досліджуваних факторів: стать, вік, функціональний статус за ІК, проведення ад'ювантної ПТ з алкілюючою ХТ, хірургічне видалення РГБ, тип рецидивування ГБ, дозове навантаження за всі курси опромінення сумарно ( $BED_{11}$ ) та при СРХ ( $BED_{11}$ ; ПД; СВД), кількість фракцій СРХ, об'єм мішені СРХ, БРВ. Хоча й хворі з РГБ відносяться до однієї з найменш обнадійливих щодо прогнозу категорій в нейроонкології, отримані нами дані підтверджують доцільність застосування СРХ з метою подовження виживаності таких пацієнтів та свідчать про відсутність асоційованої тяжкої променевої токсичності. Первинні біологічні властивості пухлини ймовірно відіграють пріоритетну роль щодо впливу на виживаність хворих із РГБ. Опромінення РГБ призводить до збільшення ВПР. Проте не можна виключити, що зміни, які відбуваються у біології рецидивної злоякісної гліоми після повторного опромінення, можуть нівелювати потенційний вплив на виживаність тих факторів, що мали предиктивну цінність до повторного опромінення.

**Ключові слова:** новоутворення, злоякісна гліома, гліобластома, нейрохірургічні втручання, рецидив, радіохірургія, виживаність.



© 2022 by the authors; licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.

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

UDC: 618.19-089.168-06:616-089.5-089.844  
[https://doi.org/10.32345/USMYJ.1\(128\).2022.74-81](https://doi.org/10.32345/USMYJ.1(128).2022.74-81)

Received: December 29, 2021

Accepted: February 12, 2022

## Використання прогностичної моделі післяопераційних ускладнень та протокол оцінки ефективності анестезії під час реконструктивних та естетичних хірургічних втручань на молочних залозах

Сажин Дмитро, Кучин Юрій

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

### Address for correspondence:

Sazhyn Dmytro

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

**Анотація:** при розробці рекомендацій стосовно вибору методу обезболення при реконструктивних та естетичних хірургічних втручаннях на молочних залозах важливою є оцінка ефективності та безпеки анестезіологічного забезпечення. Окрім впливу на центральну нервову систему, загальна анестезія чинить комплексний вплив на організм, у тому числі викликаючи зміни у різних ланках метаболізму. Метаболічні зміни, пов'язані з хірургічним стресом, включають активацію катаболічних процесів і збільшення протеолізу. Метою даної роботи було розробити модель оцінки ефективності анестезії під час реконструктивних та естетичних хірургічних втручань на молочних залозах, а також розробити відповідний протокол. В роботі проведено покрокову оцінку ефективності анестезіологічного забезпечення при реконструктивних операціях на молочних залозах. Інструментом оцінки ефективності для створення прогностичної моделі ризику в нашій роботі був категоріальний аналіз частоти хірургічних ускладнень, а також гемодинамічних та метаболічних змін залежно від фізичного статусу пацієнтів за ASA. Для створення прогностичної моделі ризику в нашій роботі використовувався метод бінарної логістичної регресії з використанням пакету спеціального призначення SPSS. За дихотомічну перемінну прийнято вірогідність післяопераційних ускладнень у відповідності до незалежних перемінних. Серед незалежних перемінних в модель були включені такі числові параметри як вік, індекс маси тіла, вміст глюкози, креатиніну, BIS внутрішньоопераційний, внутрішньоопераційний систолічний артеріальний тиск, тривалість втручання, больовий синдром через 24 години після втручання, когнітивні порушення через 24 години після втручання. Серед категоріальних перемінних відібрані вид анестезії, клас пацієнта за ASA. У запропонованому протоколі оцінки ефективності анестезії під час реконструктивних та естетичних хірургічних втручань на молочних залозах за досягнення порогової суми коефіцієнтів з використанням шкали визначено групу ризику: якщо сума прогностичних коефіцієнтів дорівнює або нижча, ніж -19,8, ризик мінімальний; більша -19,8 і нижча 19,8, ризик невизначений; якщо дорівнює або вища, ніж 19,8, ризик високий. Чутливість протоколу склала 95,7%, специфічність — 93,5%, позитивна прогностична цінність — 91,8%, негативна прогностична цінність — 92,9%. Факторний аналіз клініко-анамнестичних, апаратних та лабораторних показників у пацієнтів, яким було проведено реконструктивні та естетичні хірургічні втручання на молочних залозах, дозволив встановити групи факторів, які визначають варіативність ознак. Розроблений

*протокол оцінки ефективності анестезії під час реконструктивних та естетичних хірургічних втручань на молочних залозах характеризується параметрами клінічної цінності, достатніми для застосування у анестезіологічному забезпеченні реконструктивних та естетичних хірургічних втручань на молочних залозах.*

**Ключові слова:** анестезія, молочні залози, мамопластика, прогностична цінність тестів, прогноз.

### Вступ

При розробці рекомендацій стосовно вибору методу обезболення при реконструктивних та естетичних хірургічних втручаннях на молочних залозах важливою є оцінка ефективності та безпеки анестезіологічного забезпечення. Слід додати, що даний протокол повинен враховувати як побічні ефекти загальної анестезії, з якими стикаються пацієнтки після пластичних операцій на МЗ, так і ефективність периопераційного знеболення. Зокрема, невилікований або недостатньо керований післяопераційний біль може мати системні наслідки, негативно впливаючи на якість життя пацієнток. За даними (P. Richébé, V. Brulotte. 2019) 76 % жінок після естетичних операцій на МЗ скаржилися на зміну чутливості, 44 % — на виникнення гострого післяопераційного болю, що у 9,5 % отримав характер постійного (більше 2 місяців) (G. E. Woodworth, R. M. J. Ivie, S. M. Nelson [et al.], 2017). Інші автори також зазначають, що хронічний біль є серйозною проблемою, з якою стикаються від 20 до 60 % жінок після реконструктивних операцій на молочних залозах (Wong, M. Y. Y. Leung, C. W. Cheung. 2019). Окрім того, післяопераційна нудота, блювання (ПОНБ) та їх супутнє виникнення продовжують залишатися одними з найчастіших ускладнень після загальнохірургічних втручань. Хоча ці розлади рідко призводять до серйозних ускладнень (дегідратація, електролітні розлади, аспірація шлункового вмісту, кровотеча), ПОНБ значно впливає на якість життя пацієнтів, а також збільшує вартість та тривалість перебування у лікарні після операції (S. M. Rokkinen, A. Yli-Hankala, M. L. Kalliomaaki. 2014). Більш схильними до розвитку ПОНБ є жінки постпубертатного віку, а також люди, що мали в анамнезі перистальтичні розлади. Також нагальною проблемою сучасної хірургії та анестезіології є потенційний ри-

зик когнітивних порушень після хірургічного втручання та наркозу, що може значно погіршувати їх якість життя. Частота когнітивних розладів позитивно корелює з глибиною анестезії, і препарати для загального наркозу розглядаються як одна з причин таких порушень (Yu W. 2010). Окрім впливу на центральну нервову систему, загальна анестезія чинить комплексний вплив на організм, у тому числі викликаючи зміни у різних ланках метаболізму. Метаболічні зміни, пов'язані з хірургічним стресом, включають активацію катаболічних процесів і збільшення протеолізу.

Тому, метою даного розділу було розробити модель оцінки ефективності анестезії під час реконструктивних та естетичних хірургічних втручань на молочних залозах, а також розробити відповідний протокол.

За оцінки метаболічного статусу та загальноклінічних показників пацієнтів в периопераційному періоді встановлено вірогідне зниження рівня гемоглобіну в післяопераційному періоді (на 5,8%,  $p < 0,05$ ), вмісту еритроцитів (на 10,5%,  $p < 0,05$ ), тромбоцитів (на 32,7%,  $p < 0,05$ ), приріст числа лейкоцитів (на 36,7%,  $p < 0,05$ ) та швидкості осідання еритроцитів - ШОЕ (на 26,7%,  $p < 0,05$ ). За середніми значеннями біохімічних показників спостерігалось збільшення рівня глікемії (на 41,7%,  $p < 0,05$ ), приріст вмісту креатиніну з (на 33,8%,  $p < 0,05$ ), печінкових трансаміназ - АЛАТ (на 51,1%,  $p < 0,05$ ) та АсАТ (на 44,5%,  $p < 0,05$ ), збільшення рівня натрію (на 6,5%,  $p < 0,05$ ) та калію (на 41,0%,  $p < 0,05$ ).

Встановлено, що загальна частота післяопераційних епізодів становила 48 випадків (40,0%) серед загальної кількості обстежених. З них, ускладнень, пов'язаних з проведенням естетичних та реконструктивних втручань – 3 випадки (2,5%). Всі випадки післяопераційних ускладнень були представлені контрактурою Бейкера. Клінічні ускладнення, пов'язані



з анестезіологічним забезпеченням представлені додатковою потребою в опіюдах через 3 (5,0%) та 8 годин (2,5%), післяопераційною нудотою (8,3%) та блювотою (3,4%). Епізоди гіпертензії в ранньому післяопераційному періоді верифіковані у 4,2% пацієнток, гіпотензії – у 1,7%, порушення ритму та провідності – у 1,7%. Метаболічні та клініко-лабораторні епізоди у периопераційному періоді були представлені анемічним синдромом 1 ступеня зі зниженням гемоглобіну менше 120 г/л (2,5%), гострофазовою реакцією з підвищенням ШОЕ більше 20 мм/год. (1,7%), гіперглікемією (4,1%), гіперкреатинінемією (1,7%) та гіперкаліємією (0,8%).

Дослідники вказують, що метаболічні розлади після анестезії виникають саме в периопераційному періоді (Nakai A, Nakada T, Okamoto S, Takahashi Y, Sakakura N, Nakada J, Kuroda H. 2021). Дані патологічні процеси можуть затримати виписку з лікарні, тому особлива увага повинна приділятися: когнітивному відновленню, відновленню кардіогемодинаміки, оцінці больового синдрому, самооцінці фізичної активності, а також аналізу післяопераційних нудоти та блювоти (Wang J, Zhao G, Song G, Liu J. J Pain Res. 2021). Післяопераційні нудота та блювота є особливою проблемою при малих хірургічних втручаннях, а також естетичних втручаннях, оскільки це може призвести до затримки виписки зі стаціонару або позапланового надходження до лікарні (Zhao X, Wang H, Wang HJ, Wang Y, Xing YA, Li ST, Chen LH. Med Sci Monit. 2021). Окрім того, повідомляється про рівень недостатньої анестезії та больовий синдром. Зокрема, на післяопераційний біль вказують більше 30% пацієнтів після естетичних втручаннях на молочних залозах, які оцінюють больовий синдром як помірний або сильний (Salomé A, Harkouk H, Fletcher D, Martinez V. J Clin Med. 2021). Тому оптимальна стратегія у післяопераційному періоді, яка запобігатиме больовому синдрому, післяопераційним нудоті та блювоті продовжує обговорюватися.

#### Мета

Метою даного роботи було покращення якості анестезіологічного забезпечення та зменшення кількості можливих ускладнень у

пацієнток, яким виконуються хірургічні естетичні або реконструктивні втручання на молочних залозах. Для цього було вирішено розробити модель оцінки ефективності анестезії під час реконструктивних та естетичних хірургічних втручаннях на молочних залозах, а також розробити відповідний протокол.

#### Матеріали і методи

В нашому дослідженні першим кроком перед створенням прогностичної моделі післяопераційних подій, був категоріальний аналіз факторів впливу на виникнення периопераційних ускладнень (хірургічних, гемодинамічних, метаболічних) залежно від методу анестезіологічного забезпечення. Вірогідність розвитку контрактури Бейкера становила 3,3% за застосування внутрішньовенної анестезії на основі пропофолу, інгаляційної анестезії севофлураном та комбінованої інгаляційної анестезії із додаванням опіюдів. В групі комбінованої анестезії із модифікованим PECS-блоком ускладнень пластичної хірургії не спостерігалось ( $\chi^2=0.615$ ,  $p=0.43$ ). Відносно нудоти та блювоти в периопераційному періоді найкращий результат встановлено для комбінованої анестезії із модифікованим PECS-блоком – найменша частота післяопераційної нудоти, відсутність післяопераційної нудоти, найбільше - при інгаляційній анестезії севофлураном ( $\chi^2=1.709$ ,  $p=0.191$ , Generalized odds ratio - 0.279 [0.09-0.84]). Потреба в опіюдах через 3 та 8 годин післяопераційного періоду була доведена для однокомпонентної анестезії, проте не для комбінованої ( $\chi^2=5.053$ ,  $p=0.025$ , Generalized odds ratio 0.184 [0.07-0.52]).

В роботі було проведено оцінку 347 досліджень з баз даних медичних журналів та Міжнародної платформи реєстру клінічних випробувань. В усіх проаналізованих публікаціях повідомлялося про післяопераційні нудоту та блювоту після виписки. Частота післяопераційної нудоти на тлі анестезії пропофолом була нижчою у порівнянні з інгаляційною анестезією (13,8% проти 29,2% відповідно, RR - 0,50 (95% ДІ 0,35-0,71),  $p<0,001$ ). Аналогічним чином, ризик цих ускладнень був нижчим при порівнянні пропофолу з севофлураном (15,1% проти 26,7% відповідно, RR 0,56 (95%

Ді 0,34-0,90);  $p=0,02$ ). Проте, в усіх дослідженнях використовувалась монокомпонентна анестезія севофлураном, а не комбінована. Відносно больового синдрому не було вірогідної різниці між пропофолом та севофлураном (23,9% проти 20,8% відповідно, RR-1,17 (95% ДІ 0,89–1,55),  $p=0,26$ ). Загалом, обмежуючим фактором була висока неоднорідність виборок (76%) (G. Kumar, C. Stendall, R. Mistry, K. Gurusamy, D. Walker. 2014).

У власній роботі доведено, що гіпертензивні епізоди частіше зафіксовані в групах інгаляційної анестезії севофлураном (10,0%, OR – 1,47) з вірогідною залежністю в лінійному тренді ( $\chi^2=5,59$ ,  $p_{\text{linear trend}}=0,061$ ). Значно рідше гіпертензивні епізоди верифіковані за застосування севофлурану з опіоїдами (6,7%), проте не при комбінації севофлурану з модифікованим PECES-блоком. При внутрішньовенній анестезії на основі пропофолу в ряді випадків спостерігались епізоди гіпотензії ( $\chi^2=3,66$ ,  $p=0,056$ ) та надшлуночкові есктрасистоли ( $\chi^2=3,66$ ,  $p=0,056$ ). Встановлено, що гіперкреатиніємія (6,7%,  $\chi^2=3,661$ ,  $p=0,056$ ) та гіперкаліємія (3,3%) були верифіковані на фоні внутрішньовенної анестезії на основі пропофолу. Помірна гіперглікемія спотерігалась найчастіше в групі ізольованого застосування севофлурану (10,0%), що доведено категоріальним аналізом в лінійному тренді ( $\chi^2=3,92$ ,  $p_{\text{linear}}=0,141$ ).

Наступним кроком перед створенням прогностичної моделі ризику в нашій роботі був категоріальний аналіз частоти хірургічних ускладнень, а також гемодинамічних та метаболічних епізодів залежно від фізичного статусу пацієнтів за ASA. За оцінки частоти ускладнень пластичної хірургії встановлено лінійну залежність від фізичного стану пацієнтів та більшу частоту розвитку контрактури Беккера при ASA III (15,4%, OR – 7,33,  $\chi^2=7,40$ ,  $p=0,007$ ). Фізичний статус за ASA III був об'єктивною причиною розвитку післяопераційної нудоти 23,1% ( $\chi^2=1,82$ ,  $p=0,176$ , OR - 4,05). Післяопераційна блювота виникала з частотою 3,4% при ASA I, 2,1% - ASA II, 7,7% - ASA III. Нами доведено, що гіпертензивні гемодинамічні (23,1%,  $\chi^2=10,9$ ,  $p=0,001$ ) та аритмічні ( $\chi^2=3,45$ ,  $p=0,063$ ) епізоди чітко

асоціювалися з фізичним статусом за ASAIII. На відміну від гіпотензивних, де, згідно категоріального аналізу, мав сзачення статус ASAII ( $\chi^2=0,07$ ,  $p=0,79$ ).

За оцінки даних кількох досліджень повідомлялось про невірогідну різницю інтенсивності післяопераційного болю пропофольною та інгаляційною анестезією, проте вказується на важливість вихідного фізичного статусу пацієнта (Passos SC, Stahlschmidt A, Blanco J, Spader ML, Brandão RB, Castro SMJ, Gutierrez CS, Silva Neto PCD, Stefani LPC. 2021).

У роботі лінійну залежність від статусу ASA доведено відносно анемічного синдрому та гострофазової реакції в післяопераційному періоді (ASA III – 7,7%, ASAII – 4,1 та 2,1%,  $p=0,064$ ), а також щодо епізодів гіперкаліємії (7,7%) та гіперкреатиніємії (15,4%,  $p=0,004$ ). Вірогідність гіперглікемічних епізодів також корелювала з анестезіологічним статусом ASA та спостерігалась у 23,1% пацієток зі статусом ASAIII, 4,1% хворих зі статусом ASAII ( $\chi^2=10,9$ ,  $p=0,001$ ).

Для створення прогностичної моделі ризику в нашій роботі використовувався метод бінарної логістичної регресії з використанням пакету спеціального призначення SPSS. За дихотомічну перемінну прийнято вірогідність післяопераційних ускладнень у відповідності до незалежних перемінних. Серед незалежних перемінних в модель були включені такі числові параметри як вік, індекс маси тіла, вміст глюкози, креатиніну, BIS внутрішньоопераційний, внутрішньоопераційний систолічний артеріальний тиск, тривалість втручання, больовий синдром через 24 години після втручання, когнітивні порушення через 24 години після втручання. Серед категоріальних перемінних відібрані вид анестезії, клас пацієнта за ASA. Проведення канонічного дискримінантного аналізу результатів обстеження пацієнтів стандартним методом дозволило розробити математичні моделі, в основу яких покладено задачу підвищення інформативності прогнозування ефективності анестезіологічного забезпечення за реконструктивних та естетичних хірургічних втручань на молочних залозах.

За даними вивчення частоти окремих клініко-анамнестичних факторів і прогностично-

го значення кожного із критеріїв опрацьовано протокол прогностичної оцінки ефективності анестезії під час реконструктивних та естетичних хірургічних втручань на молочних залозах, табл. 1

Ранг фактора	Клініко-патогенетичні ознаки	Градації	Прогностичне значення
1	Вид анестезії	Монокомпонентна	+11,5
		Модифікований PECS	-2,7
2	ASA	III ступінь	+10,9
		I ступінь	-4,4
3	Вік	>50 років	+10,3
		<30 років	-5,0
4	ІМТ	>25 кг/м <sup>2</sup>	+3,7
		<25 кг/м <sup>2</sup>	-1,6
5	Вміст глюкози більше	>5,5 ммоль/л	+5,3
		<5,5 ммоль/л	-1,7
6	Рівень креатиніну більше	>110 мкмоль/л	+3,2
		70-110 мкмоль/л	-1,4
7	BIS	>70	+11,9
		50-70	-10,2
8	Тривалість втручання	>2-х годин	+0,5
		<2-х годин	-1,2
9	Систолічний артеріальний тиск	>135 або <110 мм рт.ст.	+5,5
		110-135 мм рт.ст.	-8,3
10	Больовий синдром через 24 години після втручання	>4-х балів	+4,8
		<1-го бала	-3,7
11	Когнітивні порушення через 24 години після втручання	>10 балів	+1,7
		<10 балів	-0,1

**Таблиця 1.** Протокол прогностичної оцінки ефективності анестезії під час реконструктивних та естетичних хірургічних втручань на молочних залозах

Структурно протокол має вигляд таблиці, яка включає клініко-анамнестичні ознаки та відповідні їм прогностичні коефіцієнти і шкалу оцінки результату прогнозування. За кожною клінічною ознакою визначали її наявність чи відсутність, а відповідні прогностичні коефіцієнти додавали.

За досягнення порогової суми коефіцієнтів з використанням шкали визначали групу ризику: якщо сума прогностичних коефіцієнтів дорівнює або нижча, ніж -19,8, ризик мінімальний; більша -19,8 і нижча 19,8, ризик

невизначений; якщо дорівнює або вища, ніж 19,8, ризик високий.

За оцінки метаболічного статусу та загальноклінічних показників пацієнтів в периопераційному періоді встановлено вірогідне зниження рівня гемоглобіну в післяопераційному періоді (на 5,8%,  $p < 0,05$ ), вмісту еритроцитів (на 10,5%,  $p < 0,05$ ), тромбоцитів (на 32,7%,  $p < 0,05$ ), приріст числа лейкоцитів (на 36,7%,  $p < 0,05$ ) та швидкості осідання еритроцитів - ШОЕ (на 26,7%,  $p < 0,05$ ). За середніми значеннями біохімічних показників спостерігалось збільшення рівня глікемії (на 41,7%,  $p < 0,05$ ), приріст вмісту креатиніну з (на 33,8%,  $p < 0,05$ ), печінкових трансаміназ - АЛАТ (на 51,1%,  $p < 0,05$ ) та АсАТ (на 44,5%,  $p < 0,05$ ), збільшення рівня натрію (на 6,5%,  $p < 0,05$ ) та калію (на 41,0%,  $p < 0,05$ ).

Встановлено, що загальна частота післяопераційних епізодів становила 48 випадків (40,0%) серед загальної кількості обстежених. З них, ускладнень, пов'язаних з проведенням естетичних та реконструктивних втручань – 3 випадки (2,5%). Всі випадки післяопераційних ускладнень були представлені контрактурою Бейкера. Клінічні ускладнення, пов'язані з анестезіологічним забезпеченням представлені додатковою потребою в опіоїдах через 3 (5,0%) та 8 годин (2,5%), післяопераційною нудотою (8,3%) та блювотою (3,4%). Епізоди гіпертензії в ранньому післяопераційному періоді верифіковані у 4,2% пацієнток, гіпотензії – у 1,7%, порушення ритму та провідності – у 1,7%. Метаболічні та клініко-лабораторні епізоди у периопераційному періоді були представлені анемічним синдромом 1 ступеня зі зниженням гемоглобіну менше 120 г/л (2,5%), гострофазовою реакцією з підвищенням ШОЕ більше 20 мм/год. (1,7%), гіперглікемією (4,1%), гіперкреатинінемією (1,7%) та гіперкаліємією (0,8%).

### Результати

Доведено, що точність запропонованої моделі складає 98,8%, а прогностичну модель післяопераційних ускладнень при естетичних втручаннях на молочних залозах була представлена рівнянням (Мал. 1):

Був запропонований протокол оцінки ефективності анестезії під час реконструктивних

$$B=1/(1+2,718^{-( [ASA*5,102] + [Вік*0,952] + [ІМТ*1,048] + [Вміст глюкози*1,284] + [рівень креатиніну*1,284] + [BIS внутрішньоопераційний*0,992] + [САТ*0,992] + [Тривалість втручання * 1,077] + [Больовий синдром * 1,185] + [Когнітивні порушення*1,266] )}).$$

Малюнок 1. Формула прогностичного рівняння

та естетичних хірургічних втручань на молочних залозах. За досягнення порогової суми коефіцієнтів з використанням шкали визначено групу ризику: якщо сума прогностичних коефіцієнтів дорівнює або нижча, ніж -19,8, ризик мінімальний; більша -19,8 і нижча 19,8, ризик невизначений; якщо дорівнює або вища, ніж 19,8, ризик високий. Чутливість протоколу склала 95,7%, специфічність — 93,5%, позитивна прогностична цінність — 91,8%, негативна прогностична цінність — 92,9%.

#### Обговорення

Проведення канонічного дискримінантного аналізу результатів обстеження пацієнтів стандартним методом дозволило розробити математичні моделі, в основу яких покладено задачу підвищення інформативності прогнозування ефективності анестезіологічного забезпечення за реконструктивних та естетичних хірургічних втручань на молочних залозах. У жодному з проаналізованих досліджень не було зареєстровано серйозних побічних ефектів анестезії, і це було очікуваним, оскільки велика захворюваність та смертність, безпосередньо пов'язані з анестезією, зараз зустрічаються вкрай рідко (G. Kumar, C. Stendall, R. Mistry, K. Gurusamy, D. Walker. 2014).

Проте, є докази, що післяопераційні ускладнення залежать не лише від виду анестезії, але є нижчими при більш високому фізичному статусі. Цей факт є важливим у клініці пластичної хірургії, так як багато пацієнтів відчувають післяопераційні нудоту та блювоту, а також вказують на больовий синдром та потребують повторної госпіталізації в зв'язку з метаболічними ускладненнями лише після виписки з лікарні (Tyagi A, Ramanujam M, Sethi AK, Mohta M. 2021). Після виписки захворюваність на післяопераційну нудоту та блювоту становить до 30–50%. Таким чином, вибір

операційного методу анестезії може забезпечити профілактику лише на ранніх стадіях післяопераційної нудоти та блювоти. Тобто, для більшості пацієнтів повинна бути спланована відповідна стратегія або протокол ведення післяопераційного періоду.

#### Висновки

Факторний аналіз клініко-анамнестичних, апаратних та лабораторних показників у пацієнтів, яким було проведено реконструктивні та естетичні хірургічні втручання на молочних залозах, дозволив встановити групи факторів, які визначають варіативність ознак. Розроблений протокол оцінки ефективності анестезії під час реконструктивних та естетичних хірургічних втручань на молочних залозах характеризується параметрами клінічної цінності, достатніми для застосування у анестезіологічному забезпеченні реконструктивних та естетичних хірургічних втручань на молочних залозах.

#### Фінансування

Дане дослідження не отримало зовнішнього фінансування.

#### Конфлікт інтересів

У представлений роботі немає конфлікту інтересів.

#### Згода на публікацію

Згода на публікацію отримана від усіх пацієнтів які були залучені у проспективне дослідження.

#### ORCID ID та внесок авторів

[0000-0001-6615-2339](https://orcid.org/0000-0001-6615-2339) (A,B,C,D) Сажин Дмитро

[0000-0002-9667-1911](https://orcid.org/0000-0002-9667-1911) (D,E,F) Кучин Юрій

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



---

## ЖИТЕПАТҮПА

- Kumar G, Stendall C, Mistry R, et al. A comparison of total intravenous anaesthesia using propofol with sevoflurane or desflurane in ambulatory surgery: systematic review and meta-analysis. *Anaesthesia*. 2014; 69 (10): 1138-50.
- Nakai A, Nakada T, Okamoto S, Takahashi Y, Sakakura N, Nakada J, Kuroda H. Risk factors for postoperative nausea and vomiting after thoracoscopic pulmonary wedge resection: pitfalls of an increased fentanyl dose. *J. Thorac. Dis.* 2021; 13 (6): 3489-3496.
- Passos SC, Stahlschmidt A, Blanco J, Spader ML, Brandão RB, Castro SMJ, Gutierrez CS, Silva Neto PCD, Stefani LPC. Derivation and validation of a national multicenter mortality risk stratification model - the ExCare model: a study protocol. *Braz. J. Anesthesiol.* 2021: S0104-0014(21)00283-9.
- Pokkinen SM, Yli-Hankala A, Kalliomäki ML. The effects of propofol vs. sevoflurane on post-operative pain and need of opioid. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2014; 58 (8): 980–5.
- Salomé A, Harkouk H, Fletcher D, Martinez V. Opioid-Free Anesthesia Benefit-Risk Balance: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J. Clin. Med.* 2021; 10 (10): 2069.
- Singler B, Tröster A, Manering N, Schüttler J, Koppert W. Modulation of remifentanyl-induced postinfusion hyperalgesia by propofol. *Anesth. Analg.* 2007; 104 (6): 1397–403
- Tyagi A, Ramanujam M, Sethi AK, Mohta M. Clinical utility of epidural volume extension following reduced intrathecal doses: a randomized controlled trial. *Braz. J. Anesthesiol.* 2021; 71 (1): 31-37.
- Wong SSC, Leung MYY, Cheung CW. The effect of total intravenous anaesthesia with propofol on postoperative pain after third molar surgery: A double-blind randomized controlled trial. *Eur. J. Pain.* 2019; 23 (5): 884–93.
- Woodworth GE, Ivie RMJ, Nelson SM, Walker CM, Maniker RB. Perioperative Breast Analgesia: A Qualitative Review of Anatomy and Regional Techniques. *Reg. Anesth. Pain Med.* 2017; 42 (5): 609–31
- Yu W. Anesthesia with propofol and sevoflurane on postoperative cognitive function of elderly patients undergoing general thoracic surgery. *Pak. J. Pharm. Sci.* 2017; 30 (3 Special): 1107–10.
- Zhao X, Wang H, Wang HJ, Wang Y, Xing YA, Li ST, Chen LH. Risk Factors for Fentanyl-Induced Cough Following General Anesthesia in Adults: A Retrospective Study from a Single Center in China. *Med. Sci. Monit.* 2021; 27: e930369.

## The use of a predictive model of postoperative complications and a protocol for assessing the effectiveness of anesthesia in reconstructive and aesthetic surgical interventions on the mammary glands

Sazhyn Dmytro, Kuchyn Iurii

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

### Address for correspondence:

Sazhyn Dmytro

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

**Abstract:** When developing recommendations for choosing a method of anesthesia for reconstructive and aesthetic surgical interventions on the mammary glands, it is important to evaluate the effectiveness and safety of anesthetic management. In addition to the effect on the central nervous system, general anesthesia has a complex effect on the body, including causing changes in various parts of the metabolism. Metabolic changes associated with surgical stress include activation of catabolic processes and increased proteolysis. The aim of this work was to develop a model for assessing the effectiveness of anesthesia during reconstructive and aesthetic surgical interventions on the mammary glands, as well as to develop an appropriate protocol. The work carried out a step-by-step assessment of the effectiveness of anesthetic management in reconstructive operations on the mammary glands. The performance evaluation tool for creating a predictive risk model in our work was a categorical analysis of the frequency of surgical complications, as well as hemodynamic and metabolic changes, depending on the physical status of patients with ASA. To create a predictive risk model, we used a binary logistic regression method using the SPSS special-purpose package. The probability of postoperative complications was taken as a dichotomous variable in accordance with independent variables. Among the independent variables, the model included such numerical parameters as age, body mass index, glucose, creatinine, intraoperative BIS, intraoperative systolic blood pressure, duration of intervention, pain syndrome 24 hours after the intervention, cognitive impairment 24 hours after the intervention. Among the categorical variables, the type of anesthesia, the class of the patient according to ASA were selected. In the proposed protocol for assessing the effectiveness of anesthesia during reconstructive and aesthetic surgical interventions on the mammary glands, when the threshold sum of coefficients is reached, a risk group is determined using a scale. The sum of prognostic coefficients is equal to or lower than -19.8, the risk is minimal; greater than -19.8 and less than 19.8, the risk is uncertain; if equal to or higher than 19.8, the risk is high. The sensitivity of the protocol was 95.7%, specificity - 93.5%, positive predictive value - 91.8%, negative predictive value - 92.9%. Factor analysis of clinical, anamnestic, instrumental and laboratory parameters in patients who underwent reconstructive and aesthetic surgical interventions on the mammary glands made it possible to establish groups of factors that determine the variability of signs. The developed protocol for assessing the effectiveness of anesthesia during reconstructive and aesthetic surgical interventions on the mammary glands is characterized by parameters of clinical value sufficient for the anesthetic support of reconstructive and aesthetic surgical interventions on the mammary glands.

**Key words:** anesthesia, breast, mammoplasty, prognosis.



© 2022 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:615.322:582.668

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.1\(128\).2022.82-89](https://doi.org/10.32345/USMYJ.1(128).2022.82-89)

Received: January 06, 2022

Accepted: February 25, 2022

## Research of technological properties of medicinal plant raw material of Siberian Statice (*Limonium gmelinii*)

Kopel Violeta, Barna Oksana, Plaskonis Yuliya

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine

### Address for correspondence:

Barna Oksana

E-mail: [barna@tdmu.edu.ua](mailto:barna@tdmu.edu.ua)

**Abstract:** *the article presents the results of studying the technological properties of medicinal plant raw materials Siberian Statice (*Limonium gmelinii*), namely specific, volumetric, bulk density, determination of absorption coefficient and swelling rate, as well as porosity, free volume layer and fractional composition. Grinded raw materials from the aboveground part of Siberian Statice, which included stems, inflorescences, flowers was the object of the study. Siberian Staticea (*Limonium gmelinii*) is a perennial herbaceous bare plant of the Kermek genus, which contains tannins, flavonoids, hydroxycinnamic acids, anthocyanins, coumarins, carbohydrates, polysaccharides, organic acids, amino acids and others. The raw material in the Geniches district of the Kherson region was harvested in 2021. The study of basic technological properties was carried out according to generally accepted methods, which are listed in the State Pharmacopoeia of Ukraine. The data obtained during the study indicate that the composition of the grinded raw material is polydisperse and it is not possible to determine one predominant fraction. Particles with a size of 2,8-1,0 mm are about 80% of the composition. This diversity of composition can be explained by the fact that the studied aboveground part of plant raw materials includes a thick-branched stem, inflorescences with small regular flowers. The humidity of the studied raw materials is 0,23%. The specific density of raw materials is  $1,3446 \pm 0,0073 \text{ g/cm}^3$ , and the volumetric density of plant raw materials is  $0,4679 \pm 0,0450 \text{ g/cm}^3$ . Bulk mass after shrinkage decreased from 80 to 69, which is 13,75%. Volumetric shrinkage increased from  $0,1251 \text{ g/cm}^3$  to  $0,1436 \text{ g/cm}^3$ . Indicators of porosity, porosity and free volume layer ( $0,6933 \text{ g/cm}^3$ ,  $0,7326 \text{ g/cm}^3$ ,  $0,9073 \text{ g/cm}^3$ , respectively) are quite high, which indicates a good absorption capacity of raw materials. The average value of the absorption coefficient was  $6,33 \pm 0,34$ , which indicates a high cost of extractant, and the swelling rate shows that the investigated raw material doesn't swell, this indicates the presence of pores inside the stem, where the extractant is retained, but does not increase linear dimensions and volume plant raw materials. The technological properties of Siberian Statice (*Limonium gmelinii*) raw materials have been experimentally determined, which allow choosing the optimal extraction methods for the studied raw materials, namely the extraction method, the ratio of raw materials: extractant, the nature of the extractant.*

**Key words:** Siberian Statice (*Limonium gmelinii*), plants medicinal, flower essences.

## Introduction

The modern world is increasingly turning to herbal medicines for the treatment of various pathological conditions, as well as their prevention. They have a wide range of biological action, low toxicity and are in demand among the population. Therefore, the study of new sources for the creation of drugs based on medicinal plant raw materials is quite relevant.

Siberian Statice herb was selected for the study, as this medicinal plant raw material is official only in the Kazakhstan Republic. In Ukraine, this raw material is used only in folk medicine. Only the root of Siberian Statice is used, from which the substance "Limonidine" was obtained, on the basis of which a tincture and ointment were obtained. Therefore, the aboveground part of the studied raw material is a promising source of biologically active substances and requires further research. This raw material has a wide range of biological action, namely it has high antioxidant, anti-inflammatory, capillary-strengthening, hepatoprotective, antimicrobial, antimutagenic and antiviral properties. Used at the gastrointestinal tract diseases, improves blood supply to internal organs, also has a wound-healing effect, and is effective for rinsing the mouth with any inflammatory diseases (Жусупова Г., і ін., 2012; Гродзінський, А. М., 1992).

To obtain a medicinal substance from the grass of Siberian Statice, it is necessary to choose the optimal method of production, which will ensure the maximum yield of active substances. The extraction of BAS from medicinal plant raw materials is an important process in the creation of herbal medicines. Extraction is a physical-technological process based on diffusion phenomena and its efficiency depends on many parameters: selectivity of the extractant, extraction method, degree of grinding of raw materials, etc., as well as technological properties of raw materials (Grytsyk, A, Dubel, N & Grytsyk, L 2021; України, Д. Ф., 2014). Therefore, for choosing of extraction methods, the nature of the extractant and the ratio of raw materials: extractant, need to study the technological characteristics of raw materials, because these indicators will affect the efficiency of the extraction process (Протункевич, О. О., Присяжнюк, К. О. & Пономарьова

ва Л. А., 2019). They make it possible to define cost norms of plant raw materials and extractant for the efficiency of the extraction process.

## Aim

Investigation of technological parameters of medicinal plant raw materials Siberian Statice (*Limonium gmelinii*) to select the optimal extraction regime. The study was aimed to determine the properties of raw materials such as: specific, volumetric, bulk density, determination of the absorption coefficient and swelling rate, as well as porosity, porosity, free volume layer and fractional composition.

## Materials and methods

Grinded raw materials from the aboveground part of Siberian Statice (*Limonium gmelinii*) which included stems, inflorescences, and flowers was the object of the study. The raw material was harvested of wild plants in the fields between the Henichesk town and the Henicheska Hirka village, near the Henichesk Strait in the Henichesk district of the Kherson region in August 2021. Siberian Staticea (*Limonium gmelinii*) is a perennial herbaceous bare plant of the Kermek genus, which contains tannins, flavonoids, hydroxycinnamic acids, anthocyanins, coumarins, carbohydrates, polysaccharides, organic acids, amino acids and others (Кожамкулова, Ж. А., 2011). The research of basic technological properties was carried out according to generally accepted methods. (Басага Є. І., 2013; Протункевич, О. О., Присяжнюк, К. О. & Пономарьова Л. А., 2019; Шалата, В. Я. & Сур, С. В. 2012; України, Д. Ф., 2014)

## Results

First of all, the fractional composition of medicinal plant raw materials was studied. After all, the first stage of raw material processing is grinding, which is one of the main factors influencing the diffusion rate and completeness of extraction of biologically active substances during extraction, which affects the density, swelling and absorption coefficients of plant raw materials. Assessment of the quality of raw materials was performed by sieve analysis, which is a quantitative characteristic of the fractional composition of grinded medicinal plant raw materials. The weighted average particle size is the main parameter.



**Table 1.** The results of the fractional composition determination (n = 3)

Sieves No	The size of the sieve cells, mm	Sieve analysis of raw materials		
		Average value, %.	Total balance, %.	Passing through a sieve, %.
3	4,0	11,394	11,394	88,606
4	2,8	16,601	27,995	72,005
5	2,0	20,792	48,787	51,213
6	1,4	25,045	73,832	26,168
7	1,0	17,067	90,899	9,101
8	0,7	6,714	97,613	2,387
9	0,5	1,635	99,248	0,752
Pallet		0.752	100	0

The sieve analysis results of medicinal plant raw materials are in table 1.

Analyzing the data obtained during the study, we can conclude that the composition of the grinded raw material is polydisperse and it is not possible to determine one predominant fraction. Particles with a size of 2,8-1,0 mm are about 80% of the composition. This diversity of composition can be explained by the fact that the studied aboveground part of plant raw materials includes a thick branched stem, inflorescences with small regular flowers.

Determination of loss-on-drying of medicinal plant raw materials was performed according to the SPU method (України, Д. Ф., 2014). Humidity of the investigated raw materials is 0,23%, have been established as a result of research.

Further research at determining the volumetric and specific density of raw materials was aimed, which have no less effect on the completeness of extraction.

Specific density ( $d_s$ ) is the ratio of absolutely dry grinded medicinal plant raw materials to the volume of plant raw materials. The study of this indicator will further predict the raw materials loading volume extractor (Шалата, В. Я. & Сур,

С. В., 2012; України, Д. Ф., 2014). The results of the study are shown in table 2.

The specific density of raw materials is  $1.3446 \pm 0.0073 \text{ g/cm}^3$ .

Volumetric density ( $d_v$ ) was defined as the ratio of the mass of grinded raw material at natural or specified humidity to its total volume, containing pores, cracks and capillaries filled with air (України, Д. Ф., 2014). The results of determining the volumetric density are shown in table 3.

Bulk density ( $d_b$ ) was defined as the ratio of grinded raw material at natural or specified humidity to the total volume occupied by the raw material together with the pores of the particles and the free volume between them (Alkhalaf, M.V., Ruban, O. A., Gerbina, N.A. & Masliy, J. S., 2018; Бисага Є. І., 2013; Grytskyk A. et al, 2021; України, Д. Ф., 2014).

Bulk volume and volumetric shrinkage were determined according to the SPU methods. The results of the experiment are shown in table 4.

The results of the experiment show that the bulk volume after shrinkage decreased from 80 to 69, which is 13,75%. Volumetric shrinkage increased from  $0,1251 \text{ g/cm}^3$  to  $0,1436 \text{ g/cm}^3$ .

**Table 2.** The results of the specific density raw materials determination (n = 3)

Mass of absolutely dry grinded raw materials, g	Mass of pycnometer with purified water, g	Mass of pycnometer with water and raw materials, g	Specific density of raw materials, $\text{g/cm}^3$	The average value of the specific density of raw materials, $\text{g/cm}^3$
5,011	173,558	174,856	1,3495	1,3446±0,0073
5,008	173,342	174,642	1,3506	
5,017	174,072	175,327	1,3336	

**Table 3.** The results of the volumetric density of plant raw materials determination (n = 3)

Ser. No.	Mass of plant raw materials, g	Volume occupied by raw materials, g/cm <sup>3</sup>	Volumetric density of raw materials, g/cm <sup>3</sup>	The average value of the volumetric density of raw materials, g/cm <sup>3</sup>
1	10,028	20	0,5014	0,4679±0,0450
2	10,038	20	0,5019	
3	10,011	25	0,4004	

The volumetric density of plant raw materials is  $0,4679 \pm 0,0450$  g/cm<sup>3</sup>.

The obtained results of specific, volumetric and bulk density of plant raw materials used to calculate its porosity and free volume layer, which make it possible to identify the required ratio of raw materials: extractant. These indicators are calculated according to the SPU formulas (України, Д. Ф., 2014).

Porosity of raw materials ( $P_r$ ) was characterized as the size of the cavities inside the raw material particles and was defined as the ratio of the difference between the specific density and volumetric density to the specific density.

Porosity of the raw material layer ( $P_l$ ) was characterized as the size of the cavities between the particles of plant material and was defined

as the ratio of the difference between volumetric and bulk density to volumetric density.

The free volume of the raw material layer (V) is characterized as the relative volume of free space per unit of raw material layer (cavities inside and between particles), and is calculated as the ratio of the difference between specific and bulk densities to specific density. The results of determining the porosity, porosity of the raw material layer and free volume of the raw material layer are shown in table 5.

Determination of absorption and swelling coefficients are important indicators of the extraction conditions choice, which show the ability of raw materials to absorb the extractant, which

**Table 4.** The results of the bulk volume and volumetric shrinkage of plant raw materials determination (n = 3)

Volumetric shrinkage	Raw materials mass	Bulk volume after shrinkage, ml	Bulk density (before shrinkage), m/V <sub>0</sub> , g/ml	Bulk density (after shrinkage), m/V <sub>1250</sub> , or m/V <sub>2500</sub> , g/ml	Shrinkage capacity (V <sub>0</sub> -V <sub>1250</sub> ) ml
V <sub>0</sub>	10,003	80	0,1250	0,1429	10
V <sub>10</sub>		78			
V <sub>500</sub>		72			
V <sub>1250</sub>		70			
V <sub>0</sub>	10,007	78	0,1283	0,1450	9
V <sub>10</sub>		76			
V <sub>500</sub>		70			
V <sub>1250</sub>		69			
V <sub>0</sub>	10,004	82	0,1220	0,1429	12
V <sub>10</sub>		78			
V <sub>500</sub>		72			
V <sub>1250</sub>		70			
Average value			0,1251 ± 0,0021	0,1436 ± 0,0009	10,3 ± 1,3

**Table 5.** The results of the porosity, porosity of the raw material layer and free volume of the raw material layer determination

Porosity g/cm <sup>3</sup>	0,6933
Porosity of the raw material layer g/cm <sup>3</sup>	0,7326
Free volume layer g/cm <sup>3</sup>	0,9073

The porosity, porosity of the raw material layer and free volume layer are quite high, which indicates good absorption capacity of raw materials.

affects the cost factor in the process, because using tabular values is not always rational.

To determine the absorption coefficient in a graduated glass cylinder with a capacity of 25 ml (height - 125 ± 5 mm, the price of the mark - 5 ml), equipped with a ground stopper was placed 1 g of the raw material. 25 ml of 96,6% ethanol solution was added to the test sample and closed the cylinder by stopper. Leave to infuse for 4, 6 and 8 hours. 4, 6 and 8 hours after, the extractant was drained and the volume of the fused extract was measured. The absorption coefficient was determined by the ratio of the obtained extract volume to the filled extractant volume (Шалата, В. Я. & Сур, С. В., 2012; України, Д. Ф., 2014). The results are shown in table 6.

The average value of the absorption coefficient was 6,33 ± 0,34, which indicates the high cost of the extractant.

At the swelling coefficients determination, 1.0 g of the grinded tested sample was placed in a

graduated glass cylinder of 25 ml capacity, height (125 ± 5) mm, division value of 0,5 ml, equipped with a ground stopper. The test sample was wet by 1,0 ml 96% ethanol, 25 ml of water was added and the cylinder was closed. The cylinder was shaken vigorously every 10 min during 1 h, then left for 3 h. By rotating the cylinder around the vertical axis, the main volume of fluid is released after 90 min test start. Measure the volume occupied by the test sample, taking into account the sticky mucus (України, Д. Ф., 2014). The results of the experiment are shown in table 7.

The study results of the absorption and swelling coefficients indicate that raw material has the ability to absorb the extractant, but does not swell, which indicates the presence of pores inside the stem, where the extractant is retained, but does not increase the linear dimensions and volumes of raw materials.

The main technological parameters are summarized, based on the data obtained during the experiment, are shown in table 8.

### Conclusions

The technological properties of Siberian Static (Limonium gmelinii) raw materials have been experimentally determined, namely loss-on-drying, fractional composition, specific, volumetric and bulk density, porosity, porosity of the raw material layer, absorption and swelling coefficient. The obtained data indicate that the composition of the grinded raw material is polydisperse, since the studied aboveground part of plant raw

**Table 6.** The absorption coefficient determination (n = 3)

Raw materials mass, g.	95% ethanol volume, ml.	Infusion duration, h	Obtained extract volume, ml.	Absorption coefficient
1,000	25	4	22	3.0
		6	20	5.0
		8	19	6.0
1,003	25	4	21	4.0
		6	19	6.0
		8	18	7.0
1,005	25	4	22	3.0
		6	20	5.0
		8	19	6.0
Average value				6,33 ± 0,34

**Table 7.** The results of the plant raw materials swelling coefficient determination

Ser.No./ mass, g	Ethanol/ water volume for wetting raw materials	The frequency of the cylinder shaking during 1 hour	Total duration of raw materials swelling, h	The test sample occupied volume, with the sticky mucus, ml
1 / 1,000	1/25	Every 10 minutes	4	7,5
			6	7,5
			8	7,5
2 / 1,002	1/25	Every 10 minutes	4	7,5
			6	7,5
			9	7,5
3 / 1,005	1/25	Every 10 minutes	4	8,0
			6	8,0
			9	8,0

materials includes a thick-branched stem, inflorescences with small regular flowers. The humidity of the studied raw materials is 0.23%. Value of specific, volumetric and bulk density, porosity, porosity of the raw material layer and free volume layer indicates a good absorption capacity of raw material. But researched raw material does not swell, which indicates the presence of pores inside the stem, where the extractant is retained, but does not increase the linear dimensions and volumes of raw materials. The determined technological properties allow choosing the optimal extraction methods for the studied raw materials.

**Financing**

This study hadn't obtained external funding.

**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**

(B,C,D) Kopel Violeta

[0000-0002-5047-1359](https://orcid.org/0000-0002-5047-1359) (A,D,E,F) Barna Oksana

[0000-0001-5299-1879](https://orcid.org/0000-0001-5299-1879) (D,E) Plaskonis Yuliya

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

**Table 8.** The main technological parameters of plant raw materials

Technological parameters	Unit of measurement	The results of determination n = 3
Loss-on-drying	%	0,23
Specific density	g/cm <sup>3</sup>	1,3446 ± 0,0073
Volumetric density	g/cm <sup>3</sup>	0,4679 ± 0,0450
Bulk density to shrinkage	g/cm <sup>3</sup>	0,1251 ± 0,0021
Bulk density after shrinkage	g/cm <sup>3</sup>	0,1436 ± 0,0009
Porosity	-	0,6933
Porosity of the raw material layer	-	0,7326
Free volume layer	-	0,9073
Absorption coefficient	-	0,75 ± 0,017
Swelling coefficient	-	0



---

## REFERENCES

- Alkhalaf, M. V., Ruban, O. A., Gerbina, N. A., & Masliy, J. S. (2018). Studies of physico chemical and pharmacotechnological properties of Zingiber officinale dry extract. *J. Pharm. Sci. & Res. Vol. 10(1), 2018, 5-7.*
- Grytsyk, A., Dubel, N., & Grytsyk, L. (2021). Research of Extraction Parameters of Alchemilla Subcrenata Bus. Herb. *SSP Modern Pharmacy and Medicine, 1(2), 1-9.*
- Бисага, Є. І. (2013). Вивчення технологічних властивостей лікарської рослинної сировини збору для лікування простатиту. *Фармацевтичний часопис, (3), 58-62.*
- Гродзінський, А. М. (1992). Лікарські рослини: Енциклопедичний довідник. К.: «Українська Енциклопедія» ім. МП Бажана, Український виробничо-практичний центр «Олімп».
- Жусупова Г., Абилов З., Абдраимова З., Гадецкая А., Кожамкулова З., Сеилгазы М., Айбулатова Ц. и Шингисбаева М. (2012). Стандартизация, биологическая активность и применение лекарственных средств из растений *Limonium gmelinii*. Химический вестник Казахского национального университета, *65 (1), 257-261.*
- Кожамкулова, Ж. А. (2011). Биологически активные вещества растений *Limonium gmelinii*, *Limonium myrianthum* и *Halimodendron halodendron* и фитопрепараты на их основе (*Doctoral dissertation, Казахский национальный университет имени аль-Фараби*).
- Протункевич, О. О., Присяжнюк, К. О., & Пономарьова, Л. А. (2019). Дослідження технологічних характеристик квіток календули (*flores calendulae*) для оптимізації екстракції флавоноїдів. *Науковий журнал# 24 (24) вересень 2019, 56.*
- України, Д. Ф. (2014). в 3 т./Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». –2-е вид. Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів, 3, 732.
- Шалата, В. Я., & Сур, С. В. (2012). Вивчення технологічних властивостей багатокомпонентної лікарської рослинної сировини. *Запорожский медицинский журнал, (2), 111-115.*

## Вивчення технологічних властивостей лікарської рослинної сировини Кермеку Гмеліна

(*Limonium Gmelinii*)

Копель Віолета, Барна Оксана, Пласконіс Юлія

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського,  
м. Тернопіль, Україна

### Address for correspondence:

Barna Oksana

E-mail: [barna@tdmu.edu.ua](mailto:barna@tdmu.edu.ua)

**Анотація:** в статті представлено результати вивчення технологічних властивостей лікарської рослинної сировини Кермека Гмеліна (*Limonium gmelinii*), а саме питомої, об'ємної та насипної густини, визначення коефіцієнта поглинання та показника набухання, а також пористість, порозність, вільний об'єм шару та фракційний склад. Об'єктом дослідження була подрібнена сировина з надземної частини Кермеку Гмеліна яка включала стебла, суцвіття, квіти. Кермек Гмеліна (*Limonium gmelinii*) – багаторічна трав'яниста гола рослина з роду кермекових, що містить дубильні речовини, флаваноїди, гідроксикоричні кислоти, антоціани, кумарини, вуглеводи, полісахариди, органічні кислоти, амінокислоти та ін. Сировина була заготовлена у Генічеському районі Херсонської області у 2021 році. Вивчення основних технологічних властивостей проводилося за загальноприйнятими методиками, які наведені у Державній фармакопеї України. Отриманні під час дослідження дані свідчать, що склад подрібненої сировини є полідисперсним і не можливо визначити одну переважаючу фракцію. Порядку 80 % складу складають частки з розміром 2,8-1,0 мм. Таку різноманітність складу можна пояснити тим, що досліджувана надземна частина рослинної сировини включає в себе товсте розгалужене стебло, суцвіття з дрібними правильними квітами. Вологість досліджуваної сировини становить 0,23 %. Питома густина сировини становить  $1,3446 \pm 0,0073$  г/см<sup>3</sup>, а об'ємна густина рослинної сировини становить  $0,4679 \pm 0,0450$  г/см<sup>3</sup>. Насипний об'єм після усадки зменшився з 80 до 69, що у відсотках становить 13,75 %. Насипна густина після усадки зросла з 0,1251 г/см<sup>3</sup> до 0,1436 г/см<sup>3</sup>. Показники пористості, порозності та вільного об'єму шару (0,6933 г/см<sup>3</sup>, 0,7326 г/см<sup>3</sup>, 0,9073 г/см<sup>3</sup> відповідно) є досить високі, що вказує на добру поглинаючу здатність сировини. Середнє значення коефіцієнта поглинання становило  $6,33 \pm 0,34$ , що свідчить про великі затрати екстрагенту, а показник набухання показує, що досліджувана сировина не набухає, це свідчить про наявність пор всередині стебла, де затримується екстрагент, але не збільшується лінійні розміри і об'єми сировини. Експериментально визначено технологічні властивості сировини Кермеку Гмеліна (*Limonium gmelinii*), які дають змогу обрати оптимальні методи екстрагування для досліджуваної сировини, а саме метод екстрагування, співвідношення сировина : екстрагент, природу екстрагента.

**Ключові слова:** Кермек Гмеліна (*Limonium gmelinii*), лікарська рослинна сировина, технологічні властивості.



© 2022 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:618.33-007.61-06-07

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.1\(128\).2022.90-95](https://doi.org/10.32345/USMYJ.1(128).2022.90-95)

Received: February 04, 2022

Accepted: March 12, 2022

## Fetal macrosomia: analysis of the maternal and neonatal outcomes and complications

Pylypenko Natalia, Tuchkina Iryna

Department Obstetrics, Gynecology and Pediatric Gynecology, Kharkiv National Medical University, Ukraine

### Address for correspondence:

Pylypenko Natalia

E-mail: [nataliya.pele@gmail.com](mailto:nataliya.pele@gmail.com)

**Abstract:** *it is well known that the health of the child depends largely on the health of his mother during pregnancy. There are no clear criteria in the available sources and clinical protocols for predicting the risk of macrosomia, which may further adversely affect pregnancy management in general. Our aim was to analyze the maternal and neonatal outcomes and complications in Ukrainian cohort of patients during pregnancy with fetal macrosomia by conducting a prospective analysis of the history of pregnancies and childbirth of adolescent girls' mothers with gynecological pathology, born with large to gestational age from the reference indicators. This was a retrospective cohort study. 68 histories of pregnancy and childbirth were analyzed. The incidence of maternal and neonatal complications in pregnant women with macrosomia (birth weight greater than 4000 g) was compared with that in pregnancy with normal body weight (2500–4000 g). Macrosomia is associated with significantly higher maternal age and gestational age. In macrosomia, significantly more births were completed by caesarean section. With a fetal weight above 4500 g, the risk of postpartum hemorrhage increased. Macrosomia has been shown to be associated with severe adverse outcomes for both mother and fetus.*

**Key words:** fetal macrosomia, girls, puberty, menstrual cycle, pregnancy complications, cesarean section

### Introduction

It is well known that the health of the child depends largely on the health of his mother during pregnancy. The crisis situation in the social, economic and other spheres of our life, environmental pollution have a direct negative impact on women of childbearing age (Tuchkina, I et al., 2021).

The health indicators of Ukrainian women are currently characterized by high maternal mortality, diseases of the reproductive organs, including sexually transmitted diseases, an increase in the frequency of infertility, menstrual disorders, and reproductive health disorders are noted already in childhood and adolescence.

Socio-economic reasons often force a woman to work in any conditions, including those that are harmful and hazardous to health, and this is associated with an additional risk of disruption of her reproductive functions, as well as the development of fetal and newborn pathology (Dinik, V. O et al., 2020).

Scientists are now defining fetal weight over 4,000 grams as a fetal macrosomia. It is associated with a significant risk of complications in the mother and newborn (Paige D. Wartko et al., 2021). Urgent caesarean section, postpartum hemorrhage or anal sphincter damage are often associated with macrosomal pregnancy (Li Shang

et al, 2021). So there is a lot of information about neonatal complications, such as shoulder dystocia, clavicle or humerus fracture, and birth asphyxia (M.C. Vieira et al., 2019).

### Aim

Our aim was to analyze the maternal and neonatal outcomes and complications in Ukrainian cohort of patients during pregnancy with fetal macrosomia by conducting a prospective analysis of the history of pregnancies and childbirth of adolescent girls' mothers with gynecological pathology, born with large to gestational age from the reference indicators.

### Materials and Methods

The study was conducted at the clinical base of the Department of Obstetrics, Gynecology and Pediatric Gynecology of the Kharkiv National Medical University - "Kharkiv City Maternity Hospital No. 1". The study was approved by the Commission on Ethics and Bioethics of Kharkiv National Medical University and met the ethical standards of the Bioethics Committee, developed in accordance with the Helsinki Declaration of the World Association "Ethical Principles for Conducting Scientific Medical Research Involving Humans", as amended in 2013. All patients provided written informed consent to participate in the study.

We retrospectively analyzed 68 histories of pregnancies and childbirth of mothers of girls born with excess or deficiency of body weight. The patients were delivered from 2008 to 2013 in "Kharkiv City Maternity Hospital No. 1". The main group consisted of 26 mothers of adolescent girls with birth weight over 4000.0 g. The control group was formed by 32 mothers of girls born with a body weight of 3000 - 4000.0 gr.

Inclusion criteria: Accurate birth weight information, birth at gestational age 37-41 weeks. Patients born at less than 37 weeks or more than 41 weeks from multiple pregnancies were excluded from the study.

Statistical data processing was carried out using the Statistica 6.0 software package and Microsoft Excel Office 10. Hypotheses about the equality of the two means were tested using Student's t-test. The measurement was considered significant at  $p < 0.05$ . In the absence of a normal distribution in the studied samples, nonparamet-

ric methods were used to compare groups. To compare two independent samples, the Wilcoxon-Mann-Whitney U test was used. The statistical significance of differences between qualitative characteristics was assessed using the  $\chi^2$  test. The nature and severity of relationships between different indicators were determined using simple and rank correlation according to Spearman. Differences were considered statistically significant at  $p < 0.05$ .

### Results

A total of 68 participants were included in this study. Features of pregnancies, childbirth and perinatal outcomes are shown in Table 1.

Data are given as median (interquartile range) or n(%). Adjusted Bonferroni significance level,  $P = 0.025$ . For comparison with normal-birth-weight (BW) group: \* $P < 0.0001$ ;  $P < 0.01$ . CS, Cesarean section.

The main complication of pregnancy in the main group was preeclampsia of varying severity, the frequency of which was  $38.2 \pm 3.6\%$  and was significantly higher compared to other groups ( $21.4 \pm 3.0\%$ ,  $p < 0.001$ ).

Threatening abortion complicated the gestational process in the main group with approximately the same frequency, respectively, and was  $17.4 \pm 3.9\%$ , while in the 2nd group this pathology was  $8.8 \pm 2.1\%$  ( $p < 0.05$ ).

Anemia was diagnosed significantly more often in mothers of girls significantly more often in the control group ( $19.2 \pm 2.9\%$ ,  $p < 0.01$ ) and 2.6 times higher than the corresponding figure in the main group ( $3.5 \pm 2.6\%$ ,  $p < 0.001$ ).

Of particular interest is the fact that in the main group the peak of the main complications occurred at the critical time for the gonads in the antenatal period of ontogenesis, namely at the gestational age of 17-20 weeks ( $12.9 \pm 2.5\%$ ,  $p < 0.05$ ), when in the dynamics of a strict sequence of follicular maturation in the ovaries of the fetuses, a period of primordial follicles is distinguished and at a gestational age of 25-30 weeks ( $18.0 \pm 2.9\%$ ;  $p < 0.001$ ), which corresponds to the period of precavitory follicles.

In women of the main group, there was another peak of complications, which occurred at 36-40 weeks of gestation ( $12.9 \pm 2.5\%$ ;  $p < 0.01$ ), coinciding with the appearance of large abdominal



**Table 1.** Maternal and pregnancy characteristics in pregnancies delivering non-macrosomic fetus and those with fetal macrosomia

Maternal and pregnancy characteristics	Normal BW	Macrosomia
Age( years)	28.7 (24.2 – 32.5)	(25.5 – 34.6)*
Height(kg)	66.0 (58.0 – 78.0)	73.1 (63.9 – 90.0)*
Weight(cm)	1.64 (1.60 – 1.68)	1.67 (1.62 – 1.74)*
Chronic hypertension	0,86%	0,93%
Pre-existing diabetes mellitus	0,56%	0,61%
Gestational diabetes mellitus	2,45%	4,8%*
Nulliparous	52,3%	42,7%
Parous without previous macrosomia	42,6%	32,5%*
Parous with previous macrosomia	6,4%	24,6%*
Gestational age at delivery (weeks)	39,55(38,5 -40,6)	40,6(40,0 – 41,3)*
Spontaneous onset of labor	70,6%	58,9%
No labor, elective CS	10,45%	10,2%
Induction of labor	13,5%	33,5%*
Spontaneous vaginal delivery	69,8%	61,5%*
Instrumental vaginal delivery	10,1%	9,4%
Elective CS	11,5%	9,8%
Emergency CS	15,7%	22,4%*
Estimated blood loss (mL)	325(240-470)	430(320-700)

follicles. This may contribute to the disruption of the formation of structural and functional differentiation of the ovaries, and therefore, children born with a large body weight are at risk of developing reproductive dysfunction in the postnatal period of ontogenesis.

In the main group, there was a high incidence of such complications of childbirth as untimely rupture of amniotic fluid and anomalies in labor activity.

Untimely discharge of amniotic fluid in the main group(16.3±2.8%) was diagnosed almost 2 times more often than in the control group (9.3 +2.2%, p<0.05).

The same pattern was noted in relation to anomalies of labor activity, which in the main groups (16.9+2.8%) is almost 2 times higher

than the frequency of this complication in control group (9.9±2.2%, p<0.05).

The average birth weight in the control group was 3243.6±27.1 grams, and in the main group it was 4277.8±73.5 grams, height was 52.0±1.3 cm, 54.7±1.0 cm, respectively. .

Birth trauma of newborns occurred in the main group in 9.6+2.2%, which is more than 2 times higher than the same indicator (3.8+1.4%, p<0.05) in the control group.

### Discussion

The obstetrician-gynecologist always needs to choose the proper management of pregnancy and childbirth with suspected macrosomia (Julius Nuwagaba et al., 2022). Our work shows that with an increase in birth weight, there is a risk of caesarean section and postpartum hemorrhage, as

well as neonatal complications such as shoulder dystocia and neonatal hypoglycemia.

The age of pregnant women with macrosomia was significantly higher in the control group. We have shown that the risk of macrosomia increased at gestation greater than 40 weeks. With the risk of developing macrosomia, the frequency of caesarean section increases.

Recently scientists proved that ultrasound assessment of fetal macrosomia increases the risk of caesarean section, regardless of the actual weight of the fetus at birth (Committee on Practice Bulletins, 2020).

The frequency of pregnancy, which was accompanied by gestational and pregestational diabetes was 4.3% in our study, which coincided with the data of previous studies (Fayed A et al., 2022). Diabetes mellitus significantly more often accompanied macrosomal pregnancies. We found a higher incidence of perineal soft tissue ruptures in macrosomia. The fact of increased risk of postpartum hemorrhage has long been generally recognized, and our data coincided with those already known (B.J. Voskamp et al., 2020). The risk of shoulder dystocia increased with increasing gestational age at delivery and in diabetic pregnancies (Mark A. Clapp et al., 2022).

### Conclusion

Thus, the overall frequency of complications during pregnancy was higher in mothers of girls born large to gestational age, with their occurrence at a critical time for the gonads, which contributes to the disruption of the processes of structural and functional differentiation of the gonads in female fetuses. In the 1st group, pregnancy was significantly more often complicated by preeclampsia, the frequency of which was  $38.2 \pm 3.6\%$ ,  $p < 0.001$ .

Among the complications of labor in the main group, untimely rupture of amniotic fluid and anomalies in labor activity dominated. The frequency of birth injuries of large newborns, noted by pediatricians, was 2 times higher compared to children born with an average body weight, which will negatively affect the formation of the central mechanisms of regulation of reproductive function in them. Untimely discharge of amniotic fluid in the main group ( $16.3 \pm 2.8\%$ ,  $p < 0.05$ ). The same pattern was noted in relation to anom-

alies of labor activity, which in the main groups  $16.9 \pm 2.8\%$ ,  $p < 0.05$ .

Our work shows that pregnancy and childbirth with macrosomia are associated with numerous serious complications, leading to adverse outcomes for both the mother and the infant. Of particular interest is the fact that in the main group the peak of the main complications occurred at the critical time for the gonads in the antenatal period of ontogenesis, namely at the gestational age of 17-20 weeks ( $12.9 \pm 2.5\%$ ,  $p < 0.05$ ), when in the dynamics of a strict sequence of follicular maturation in the ovaries of the fetuses, a period of primordial follicles is distinguished and at a gestational age of 25-30 weeks ( $18.0 \pm 2.9\%$ ;  $p < 0.001$ ), which corresponds to the period of precavitory follicles.

In women of the main group, there was another peak of complications, which occurred at 36-40 weeks of gestation ( $12.9 \pm 2.5\%$ ;  $p < 0.01$ ), coinciding with the appearance of large abdominal follicles. This may contribute to the disruption of the formation of structural and functional differentiation of the ovaries, and therefore, children born with a large body weight are at risk of developing reproductive dysfunction in the postnatal period of ontogenesis.

The identification of prognostic criteria for the development of macrosomia is necessary to assess the risks of pregnancy and childbirth.

Birth trauma of newborns occurred in the main group in  $9.6 \pm 2.2\%$ ,  $p < 0.05$ .

### Financing

This study hadn't obtained external funding.

### 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. Authors have agreed to publish this manuscript.

### ORCID ID and AUTHORS CONTRIBUTION

[0000-0002-2417-8765](https://orcid.org/0000-0002-2417-8765) (A,B,C,D) Natalia Pylpenko

[0000-0003-4280-1474](https://orcid.org/0000-0003-4280-1474) (C,E,F) Iryna Tuchkina

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

- B.J. Voskamp, M.J.C.S. Peelen, A.C.J. Ravelli, R. van der Lee, B.W.J. Mol, E. Pajkrt, et al. Association between fetal sex, birthweight percentile and adverse pregnancy outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 99 (1) (2020), pp. 48-58
- Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. Macrosomia: ACOG Practice Bulletin, Number 216. *Obstet Gynecol*, 135 (1) (2020), pp. e18-e35
- Dinnik, V. O., & Dinnik, O. O. (2020). Ehografichni osoblivosti organiv malogo taza u divchatok z anomalnimi matkovimi krovotechami zalezno vid debyutu zahvoryuvannya. *Ukrayinskiy radiologichniy ta onkologichniy zhurnal*, 28(3), 208-221. <https://doi.org/10.46879/ukroj.3.2020.208-221>
- Fayed A, Wahabi HA, Esmacil S, Elkouny R, Elmorshedy H, Bakhsh H (2022) Independent effect of gestational weight gain and prepregnancy obesity on pregnancy outcomes among Saudi women: A sub-cohort analysis from Riyadh mother and baby cohort study (RAHMA). *PLoS ONE* 17(1): e0262437. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0262437>
- Li Shang, Liren Yang, Wenfang Yang, Guilan Xie, Ruiqi Wang, Landi Sun, Mengmeng Xu, Boxing Zhang, Jing Li, Jie Yue, Mei Chun Chung (2021). Prenatal exposure to air pollution and the risk of macrosomia: Identifying windows of susceptibility, *Science of The Total Environment*, <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.151775>
- Mark A. Clapp, Kaitlyn E. James, Thomas H. McCoy, Roy H. Perlis, Anjali J. Kaimal (2022). The value of intrapartum factors in predicting maternal morbidity, *American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM*, <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2021.100485>
- M.C. Vieira, S. Relph, M. Persson, P.T. Seed, D. Pasupathy. Determination of birth-weight centile thresholds associated with adverse perinatal outcomes using population, customised, and Intergrowth charts: a Swedish population-based cohort study. *PLoS Med*, 16 (9) (2019), Article e1002902
- Paige D. Wartko, Noel S. Weiss, Daniel A. Enquobahrie, K. C. Gary Chan, Alyssa Stephenson-Famy, Beth A. Mueller, Sascha Dublin (2021). Association of Antidepressant Continuation in Pregnancy and Infant Birth Weight, *Journal of Clinical Psychopharmacology*, <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000001410>
- Tuchkina, I., Pylypenko, N., Tuchkina, M., Guz, I., & Kachaylo, I. (2021). Ultrazvukova charakteristika vnutrishnih statevih organiv u divchat-pIdlItkIv iz ginekologIchnoyu ta ekstragenItalnoyu patologIeyu, narodzhenih z nizkoyu abo nadmirnoyu masoyu tila. *Medsitsina sгодni i zavtra*, 90(1), 88-100. <https://doi.org/10.35339/msz.2021.90.01.09>
- Julius Nuwagaba, Darshit Dave (2022). Management of neonatal complications of macrosomia: A case report at a tertiary hospital in a developing country, *Clinical Case Reports*, <https://doi.org/10.1002/ccr3.5298>

## Макросомія плода: аналіз материнських та неонатальних результатів та ускладнень

Пилипенко Наталя, Тучкіна Ірина

Кафедра акушерства, гінекології та дитячої гінекології, Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

### Address for correspondence:

Pylypenko Natalia

E-mail: [nataliya.pele@gmail.com](mailto:nataliya.pele@gmail.com)

**Анотація** загальновідомо, що здоров'я дитини багато в чому залежить від здоров'я матері під час вагітності. У доступних джерелах і клінічних протоколах відсутні чіткі критерії прогнозування ризику макросомії, що може негативно позначитися на веденні вагітності в цілому. Нашою метою було проаналізувати материнські та неонатальні результати та ускладнення в українській когорті пацієнтів під час вагітності з макросомією плода шляхом проведення проспективного аналізу анамнезу вагітностей та пологів матерів дівчат-підлітків із гінекологічною патологією, народжених від великого до гестаційного віку від опорні показники. Це було ретроспективне когортне дослідження. Проаналізовано 68 історій вагітності та пологів. Частота материнських та неонатальних ускладнень у вагітних з макросомією (маса тіла при народженні понад 4000 г) порівнювалася з такою при вагітності з нормальною масою тіла (2500–4000 г). Макросомія пов'язана зі значно вищим віком матері та гестаційним віком. При макросомії достовірно більше пологів завершилося кесаревим розтином. При масі плода понад 4500 г збільшувався ризик післяпологової кровотечі. Було показано, що макросомія пов'язана з важкими несприятливими результатами як матері, так плода.

**Ключові слова:** макросомія плода, дівчатка, статеве дозрівання, менструальний цикл, ускладнення вагітності, кесарів розтин.



© 2022 by the authors; licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.

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



UDC: 618.3-06:616.12-008.333.1:616.634:577.112  
[https://doi.org/10.32345/USMYJ.1\(128\).2022.96-103](https://doi.org/10.32345/USMYJ.1(128).2022.96-103)

Received: September 14, 2021

Accepted: December 20, 2021

## Сучасні погляди на молекулярні та судинні механізми розвитку прееклампсії

Шуміліна Тетяна<sup>1</sup>, Сливка Ярослава<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Студент, Ужгородський національний університет, Ужгород, Україна

<sup>2</sup>Кафедра фізіології та патофізіології, Ужгородський національний університет, Ужгород, Україна

### Address for correspondence:

Shumilina Tetiana

E-mail: [tetyana2001t@gmail.com](mailto:tetyana2001t@gmail.com)

**Анотація:** у статті узагальнено аргументи та контраргументи в рамках наукової дискусії щодо питання механізмів розвитку прееклампсії. Основна мета цього дослідження це узагальнення інформації про молекулярні та судинні механізми прееклампсії. Завдяки детальному вивченню літературних джерел, їхній систематизації та підходів до вирішення проблеми, було виявлено, що генетичні та фактори навколишнього середовища викликають дезадаптацію плаценти, що призводить до дефектної плацентації, апоптозу інвазивних цитотрофобластів, неадекватного експансивного ремоделювання спіральних артерій та плацентарного тиску. Актуальність дослідження даної патології полягає в тому, що вона багато в чому визначає перинатальну та материнську захворюваність. Однак, на сьогодні немає чіткого уявлення про особливості молекулярних та судинних механізмів прееклампсії, тому це призводить до суперечностей у лікуванні таких вагітних жінок, що перешкоджає своєчасному, адекватному лікуванню та профілактиці. Було використано бібліосемантичний метод та контент-аналіз літератури відносно питань нових досліджень по особливостям механізмів розвитку прееклампсії. В статті представлено результати досліджень, які засвідчили, що плацентарна ішемія сприяє вивільненню біоактивних факторів у материнський кровообіг, викликаючи дисбаланс між антиангіогенною розчинною тирозинкіназою-1, розчинним ендогліном та проангіогенним судинним ендотеліальним фактором росту, фактором росту плаценти та трансформуючим фактором росту В. Плацентарна ішемія також стимулює вивільнення прозапальних цитокінів, фактору, що індукує гіпоксію, активних форм кисню та агоністичних аутоантитіл до рецепторів ангіотензину I типу. Ці циркулюючі фактори націлені на ендотелій судин, викликаючи генералізований ендотеліоз у системних, ниркових, церебральних та печінкових судинах і призводять до зменшення судинних розширювачів, таких як оксид азоту, простациклін, фактор гіперполяризації, та збільшення судинозвужувальних засобів, таких як ендотелін-1 та тромбоксан А2. Біоактивні фактори також впливають на гладку мускулатуру судин і посилюють механізми судинного скорочення, включаючи цитозольний, протеїнкіназу С та Rho-кіназу. Дослідження емпірично підтверджує та теоретично доводить, що подальше розуміння взаємодії між біоактивними факторами, судинними механізмами та молекулярними мішенями повинно допомогти розробити більш ефективні заходи для раннього виявлення та профілактики прееклампсії. Результати проведеного дослідження можуть бути корисними для лікарів первинної ланки, гінекологів, кардіологів, терапевтів.

**Ключові слова:** артеріальний тиск, вагітність, ендотелій, плацентарний кровообіг, плід, преєклампсія, судинозвужувальні речовини.

### Вступ

Преєклампсія (ПЕ) - це синдром системної запальної відповіді матері, який вражає множинні системи органів (ниркова, печінкова, легенева, мозкова, плацентарна), ускладнює вагітність і має високу частоту рецидиву при наступних вагітностях. Однією з найактуальніших проблем в перинатальній медицині залишається артеріальна гіпертензія вагітних. Тому в усьому світі значною мірою збільшується материнська та перинатальна захворюваність - від 46 до 78%, смертність - від 10 до 30%. (Butalia, S., Audibert, F., Côté, A. M., Firoz, T., Logan, A. G., Magee, L. A., ... & Canada, H., 2018). Крім того, артеріальна гіпертензія у вагітних вважається основною причиною затримки росту плоду (ЗРП) та плацентарної дисфункції і народження немовлят з низькою масою тіла. Разом з цим, у наш час немає чітких уявлень про особливості молекулярних і судинних механізмів розвитку преєклампсії та в разі ускладнення - адаптації різних систем життєдіяльності в материнсько-плодовому комплексі. Це веде до суперечностей у тактиці таких вагітних, що перешкоджає своєчасним та адекватним лікувально-профілактичним заходам.

Преєклампсія є серйозним ускладненням вагітності, що проявляється як гіпертонія та часто як внутрішньоутробне обмеження росту, але основні патофізіологічні механізми остаточно нез'ясовані.

Нормальна вагітність пов'язана з великими матково-плацентарними та гемодинамічними змінами для забезпечення поживних та метаболічних потреб зростаючого плоду. Плацентарний розвиток та інвазія трофобластів у спіральні артерії матки підтримують адекватний тиск у матково-плацентарній перфузії. Збільшення серцевого викиду у плазмі крові матері паралельно із системною вазодилатацією та зниженням судинного опору, призводить до незначного зниження артеріального тиску (АТ). Ці зміни, пов'язані з вагітністю, вимагають значної ретромоделяції матково-плацентарного та судинного кровотоку у різних

тканинах та органах матері. Фізіологічні та гормональні адаптації у ендотеліальних медіаторах і шляхах скорочення судин відіграють певну роль у регуляції системного та матково-плацентарного кровотоку під час вагітності. Крім того, матриксні металопротеїнази (ММПС) відіграють роль у деградації білків позаклітинного матриксу (ЕСМ) та ретромодуванні судин під час вагітності.

На відміну від зниження артеріального тиску під час нормальної вагітності, у деяких жінок може виявлятися гіпертензія під час вагітності в одній з чотирьох форм: хронічна, яка настає до вагітності, преєклампсія, хронічна гіпертензія з поєднаною преєклампсією, та непротеїнова гестаційна. Преєклампсія (ПЕ) впливає на 5-8% вагітностей у Сполучених Штатах Америки та -8 мільйонів вагітностей у всьому світі. (Sisti, G., & Colombi, I., 2019). (ПЕ) характеризується новим початком гіпертензії, яка настає до вагітності або після 20 тижнів гестації і часто з протеїнурією або без неї. ПЕ може прогресувати до еклампсії, з деякою гіпертензією, церебральною едемою, судомами та материнською смертю, що становить 15-20% материнської смертності. ПЕ також часто асоціюється з внутрішньоутробним обмеженням росту плоду, що становить 10-15% недоношеної вагітності і невеликим для вагітності гестаційним віком. ПЕ також може бути частиною синдрому підвищеного гемолізу печінкових ферментів з низьким вмістом тромбоцитів, названого лікарем Луїсом Вайнштейном у 1982 р.

Хоча ПЕ є основною причиною материнської фетальної захворюваності та смертності, її етіологія та патофізіологія до кінця не вивчені. Деякі генетичні, демографічні, дієтичні та пилкові чинники ризику навколишнього середовища спричиняють дезадаптацію плаценти, дефектну плацентацию та зменшення матково-плацентарного перфузійного тиску (RUPP). Неадекватна плацентация та інвазія трофобластів у спіральні артерії та стінку матки призводять до ішемії/гіпоксії плаценти. Окреслення механізмів, що викликають де-

фектну плацентацию на ранніх термінах вагітності та сприяє виникненню у людини преєклампсії, було складним, але дослідження на моделях тварин допомогли зрозуміти події, що відбулися після початкової ішемії плаценти. Хірургічна індукція RUPP та ішемія плаценти під час пізньої вагітності у овець, собак, кроликів, щурів та мишей показує деякі характеристики ПЕ, включаючи гіпертензію під час вагітності (HTN-Preg), зниження ниркового потоку плазми (IUGR). Також вагітні щури, що зазнали тривалих періодів гестаційної гіпоксії, демонструють ПЕ-подібні характеристики. Дослідження на цих моделях HTN-Preg показали, що плацентарна ішемія/гіпоксія викликає вивільнення біоактивних факторів, таких як антиангіогенні фактори, прозапальні цитокіни, фактор, що викликається гіпоксією (HIF), реактивні форми кисню (ROS) та ангіотензин II (Ang II) агоністичні аутоантитіла рецептора 1 типу (AT1 R) (AT1 AA). Ці циркулюючі фактори спрямовані на ендотелій судин, що спричиняє ендотеліальну дисфункцію та зміни розслаблюючих та скорочувальних факторів, отриманих з ендотелію. Біоактивні фактори також спрямовані на судинні гладкі м'язи і впливають на механізми скорочення судин, що призводить до посилення звуження судин. Біоактивні фактори також можуть бути спрямовані на MMPs та ECM, що призведе до неадекватного ремоделювання судин. Якщо ці зміни відбуваються в системних судинах, вони спричиняють генералізовану судинну дисфункцію та гіпертензію, тоді як зміни в клубочках викликають клубочковий ендотеліоз, збільшення проникності клубочків та протеїнурію. Зміни у судинах мозку викликають набряк та судоми головного мозку, тоді як зміни у судинах печінки призводять до синдрому підвищеного гемолізу печінкових ферментів з низьким вмістом тромбоцитів. Зміни в матково-плацентарному ремоделюванні та плацентарній васкуляризації зменшують плацентарний кровотік і призводять до внутрішньоутробного обмеження росту плода.

#### Мета

Розглянути, як плацентарна ішемія викликає вивільнення різних біоактивних та циркулюючих факторів. Визначити різні молеку-

лярні мішені в ендотелії судин гладких м'язів (VSM) та позаклітинному матриксі (ECM), які могли б призвести до судинної дисфункції, зменшення судинної релаксації, посилення вазоконстрикції, неадекватного ремоделювання судин та гіпертензії вагітних. Упродовж огляду ми коротко представимо фактори та їх стан під час нормальної вагітності, а потім зміни, що спостерігаються у людей з ПЕ. І зрештою, ми розглянемо, як ідентифікація судинних та молекулярних механізмів може допомогти розробити нові підходи для виявлення та профілактики ПЕ.

#### Методи

У дослідженні були використані методи бібліографічного та контент-аналізу літератури, семантичного групування, а також порівняльного підходу та синтезу відносно питань нових досліджень по особливостям механізмів розвитку преєклампсії. Офіційні документи, знайдені на веб-сайтах, були проаналізовані, а відповідна інформація згрупована та порівняна.

#### Результати

В даний час прийнято вважати, що преєклампсія протікає в дві стадії (A. Kang, H. Struben, 2008). На першій відбувається порушення взаємин між інвазією раннього трофобласта і ремоделювання спіральних артерій, що призводить до недостатнього кровопостачання плаценти і оксидантного стресу її тканин. На другій стадії розвивається «материнський синдром», що виявляється у вигляді генералізованої системної запальної відповіді, до якої залучено як лейкоцити, так і ендометрій.

Важливе значення при розвитку даного ускладнення вагітності мають біохімічні, молекулярно-генетичні та імунологічні механізми, що приводять до морфологічних змін плаценти і обумовлюють розвиток плацентарної дисфункції. Вони включають в себе кілька патологічних механізмів:

- недостатність інвазії цитотрофобласту;
- порушення плацентарного кровотоку (плацентарна ішемія);
- патологічна зміна матково-плацентарного кровообігу (Shamshirsaz, A. A., Ravangard, S. F., & Egan, J. F., 2012);
- ураження плацентарного бар'єру з порушенням його проникності ПЕ.

Повноцінна гестаційна перебудова спіральних артерій плаценти супроводжується заміщенням м'язово-еластичних волокон фібриноїдом і розширенням просвіту артерій, забезпечуючи приріст матково-плацентарного кровотоку в обсязі, який необхідний для нормального перебігу вагітності і розвитку плода. Провідну роль в цьому процесі відводять інвазії цитотрофобласта, який впливає на трансформацію ендометріальних сегментів спіральних артерій в першому триместрі вагітності, а в другому триместрі- міометріальних сегментів (Gbala, M. O., & Adegoke, A. I., 2021). Цитотрофобласт в даному випадку поводиться як «псевдопухлина», яка імплантується в ендометрій. На відміну від інвазивної пухлини або запальної реакції, імплантація є контрольованим процесом. Будь-який дисбаланс між факторами, що сприяють і обмежують інвазію цитотрофобласту, може викликати патологію, пов'язану з вагітністю, в тому числі і прееклампсію.

Для управління процесами інвазії, ендометрій змінює склад позаклітинного матрикса, виділяє і перетворює фактор росту (TGF) в тканинні інгібітори металопротеїнази (TIMP). (Youssef, L., Miranda, J., Paules, C., Garcia-Otero, L., Vellvé, K., Kalapotharakos, G., ... & Crispi, F., 2020). Успішна інвазія і імплантація обумовлені здатністю клітин трофобласта до протеолізу компонентів екстрацелюлярного матриксу, в яких приймають безпосередню участь матриксні металопротеїнази (ММР), що виробляються багатоядерними симпластами (Brouwers, L. (2018).

При виникненні прееклампсії підвищується опір децидуальної оболонки, що сприяє пригніченню процесів інвазії цитотрофобласта і лізису еластично-м'язевих компонентів стінок спіральних артерій. Відбувається зміна рівня експресії матриксних металопротеїназ (ММР-1, -2, -3 і -9), людських лімфоцитарних антигенів, плацентарного гормону лактогена, що призводить до дисангіогенезу.

З'являється все більше доказів, що зміна активності матриксних металопротеїназ веде до порушення інвазії трофобласта (Abbas, Y., Turco, M. Y., Burton, G. J., & Moffett, A., 2020). Крім того, було виявлено, що зміна рівня ек-

спресії матриксних металопротеїназ (особливо ММР-2) грає велику роль в забезпеченні процесів розширення судин у жінок з ПЕ в порівнянні з нормотензивною вагітністю (Reshetnikov, E. A., 2017). Ці дані були підтверджені клінічними дослідженнями, в яких детально описані циркулюючі рівні ММР і їх ендогенних інгібіторів у жінок з гіпертонією, викликані вагітністю (Ren, Z., Cui, N., Zhu, M., & Khalil, R. A., 2018).

Крім цього, не відбувається перетворення білка Е-кадгерина, що забезпечує клітинну адгезію і проліферацію епітеліальних клітин в трансмембранний адгезивний білок судинного ендотелію VE-кадгерин і починається синтез ендотеліальних молекул сімейства імуноглобулінів: VCAM-1 і PECAM-1, експресія яких зазвичай відзначається в пошкоджених артеріях (Sousa Gomes, M., Guimarães, M., & Montenegro, N., 2019). Це свідчить про те, що цитотрофобласт втратив здатність до глибокої інвазії. Інвазивні клітини цитотрофобласту дедиференціюються в синцитій і таким чином втрачають проникаючу здатність.

Судинні порушення, які спочатку виникають в плаценті, генералізуються і гемодинамічні зміни набувають системного характеру. Ураження судинної системи плаценти сприяє підвищенню її проникності. В умовах локальної ішемії ворсинчатого хоріона, зниженого мікроворсинчатого кровотоку і гіпоксії, ішемізована плацента починає продукувати в кровотік фактори, що викликають розповсюджену ендотеліальну дисфункцію з поліорганичними системними проявами – прозапальні цитокіни TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6, фактор ангіогенезу VEGF і його рецептори SFlt1, PlGF або ендоглін, протеїни плаценти PP13 (de Limar, T. H., 2009). Проведені численні дослідження дозволяють припустити, що недостатня кількість цих факторів може призвести до розвитку ПЕ. (Dobrokhotova, J. E., Zalesskaya, S. A., Zubareva, E. A., Zubarev, A. R., & Romyantseva, T. A., 2017).

На думку G.C. Smith et al. (2018), знижена концентрація цитокінів обумовлює недостатній синтез металовмісних і серинових протеаз, а також колагеназ 4-го типу, що порушує механізм інвазії і веде до розвитку ПЕ.



Передбачається, що при ПЕ в процесі інвазії трофобласта не відбувається адекватних змін клітин трофобласта в судинах міометрія. Дані, отримані під час дослідження антигенної активності в материнських тканинах, утворення цитокінів та металопротеїназ в місці плацентациї, свідчать про порушення цих процесів.

Генералізація виділення цитотоксичних факторів веде до пошкодження матково-плацентарного комплексу, активації агрегаційної активності еритроцитів і тромбоцитів

і до порушення синтезу вазоактивних речовин - простагліцину, тромбоксану А<sub>2</sub>, фактора

Віллебранда, фібронектину, тканинного активатора плазміногену і його інгібітора, ендотеліального релаксуючого фактора, які прийнято вважати основними маркерами дисфункції ендотелію при ПЕ. (Feng, X., Liu, Y., Zhang, Y., Zhang, Y., Li, H., Zheng, Q., ... & Xu, Z., 2021).

У публікаціях останніх років з'являється все більше даних про вплив на розвиток

ПЕ вроджених, або функціональних порушень в імунній системі матері. (Mazlum, F., Gharezi-Fard, B., Hadinedoushan, H., & Bakhshizadeh Ghashti, Y., 2021). Виявлено, що неадекватна інвазія цитотрофобласту може бути наслідком зниження експресії HLA-G, що провокує порушення у взаємодіях тканин трофобласта з децидуальними НК-клітинами і їх рецепторами, які відіграють одну з провідних ролей в процесах синтезу імунорегуляторних цитокінів і факторів ангіогенезу. (Sato Y., 2020).

Велике значення в розвитку ПЕ має порушення гормональної регуляції різних функцій органів і систем. Підтвердженням цього є порушення органного кровотоку, серцево-судинної системи, метаболізму, внаслідок зміни функції ренінаангіотензинової, гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової, калікреїн-кінінової, простагландинної систем, функції плаценти. Так, при ПЕ спостерігається дефіцит гіперглікозильованого людського хронічного гонадотропіну, який бере участь при нормальному перебігу вагітності в процесі інвазії трофобласта і стимулює зростання клітин цитотрофобласту плаценти. Також було виявлено, що зростання осмотичного тиску, обумовлено генералізованим спазмом судин, який призво-

дить до порушення функції осморорецепторів, посилення секреції антидіуретичного гормону, затримці рідини в організмі, збільшення канальцевої реабсорбції, підвищеного утворення холестерину, що веде до ендотеліозу, ендартеріїту, гіпертензії, прогресує вазоспазм, утворюється комплекс мікроциркуляторних порушень, які характерні для гіпертензивних порушень вагітності. (Echeverria, C., Eltit, F., Santibanez, J. F., Gatica, S., Cabello-Verrugio, C., & Simon, F., 2020). Звуження прекапілярних артеріол сприяє порушенню посткапілярного кровотоку. Це веде до розладу мікроциркуляції, зниження тканинної перфузії, розвитку гіпоксії і подальших змін в тканинах.

Іншим фактором, що індукує пошкодження ендотелію при прееклампсії, є активація нейтрофілів, опосередкована перекичним окисленням ліпідів і окислативним стресом. (Aris, A., Benali, S., & Ouellet, A., 2009). Збільшення вільних радикалів і зниження активності антиоксидантних систем може виникати на тлі впливу зовнішніх факторів і на тлі гіпоксичних тканин, що призводить до апоптозу або некрозу клітин синцитіотрофобласту, а також до окислення окремих білків-регуляторів і супероксидативного стресу органів.

Імовірно причинами розвитку оксидативного стресу є порушення експресії факторів, що володіють властивостями ендотеліальних токсинів: ендотеліальний фактор вазорелаксації, що представляє собою монооксид азоту (NO); метиловані аналоги L-аргініну: асиметричний диметиларгінін (ADMA) і монометиларгінін (MMA), які є ендогенними інгібіторами ендотеліальної NO-синтази (eNOS). (San Juan-Reyes, S., Gómez-Oliván, L. M., Islas-Flores, H., & Dublan-García, O., 2020).

Слід зазначити, що всі перераховані вище причини розвитку ПЕ, в тій чи іншій

мірі взаємопов'язані і можуть впливати один на одного.

Під час фізіологічного перебігу вагітності описані вище механізми знаходяться в більш-менш рівноважному стані. Однак ця рівновага може порушуватися: при наявності будь-якого з перерахованих вище негативних факторів може виникати розвиток безлічі патологічних реакцій, що призводять до формування ПЕ.

## Обговорення та висновки

Таким чином, резюмуючи дані літератури з молекулярним механізмом розвитку ПЕ, слід зазначити, що етіопатогенез преєклампсії досить складний, в нього залучені різні механізми, пов'язані з ендотеліальною дисфункцією, гормональною регуляцією, порушенням плацентарного кровотоку та інвазією цитотрофобласта. Важливе значення в розвитку ПЕ грають такі чинники як рівень експресії матриксних металопротеїназ, ендотеліального фактора вазорелаксації, інтерлейкінів і цитокінів, а також оксидативний стрес та імунологічні показники.

Отже, ішемічна/гіпоксична плацента викликає вивільнення біоактивних факторів, таких як sFlt-1, sEng, TNF $\alpha$ , IL-6, HIF, ROS та AT 1AA. Біоактивні фактори можуть бути націлені на ендотеліальні клітини, спричиняючи дисфункцію ендотелію, зменшуючи судинорозширювальні речовини та збільшуючи ET-1, або клітини VSM, спричиняючи збільшення, РКС, ROCK, та призводити до посилення звуження судин. Біоактивні фактори можуть також бути направлені на MMPs та ECM, спричиняючи неадекватні судинні ремоделювання, що призводить до підвищеної ригідності судин та HTN-Preg, або неадекватного матково-плацентарного ремоделювання,

що призводить до рестрикції, яка обмежує ріст та IUGR. Рівні цих біологічно-активних факторів та судинних медіаторів змінюються протягом вагітності, на ранніх, пізніх стадіях та легкій формі преєклампсії. Подальше розуміння взаємодії між біоактивними факторами, судинними механізмами та молекулярними мішенями повинно допомогти розробити більш ефективні заходи для раннього виявлення та профілактики преєклампсії.

## Фінансування

Дана стаття не отримувала зовнішнього фінансування.

## Конфлікт інтересів

Відсутній.

## Згода на публікацію

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

## ORCID ID та внесок авторів

[0000-0001-9423-5553](https://orcid.org/0000-0001-9423-5553) (A, C, D) Tetiana Shumilina

[0000-0002-9364-7254](https://orcid.org/0000-0002-9364-7254) (B, E, F) Yaroslava Slyvka

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

- Abbas, Y., Turco, M. Y., Burton, G. J., & Moffett, A. (2020). Investigation of human trophoblast invasion in vitro. *Human Reproduction Update*, 26(4), 501-513.
- Aris, A., Benali, S., & Ouellet, A. (2009). Potential biomarkers of preeclampsia: inverse correlation between hydrogen peroxide and nitric oxide early in maternal circulation and at term in placenta of women with preeclampsia. *Placenta*, 30(4), 342.
- Brouwers, L. (2018). Failing the stress test: Spiral artery pathology in pregnancy and the interplay with maternal cardiovascular health (Doctoral dissertation, Utrecht University).
- Butalia, S., Audibert, F., Côté, A. M., Firoz, T., Logan, A. G., Magee, L. A., ... & Canada, H. (2018). Hypertension Canada's 2018 guidelines for the management of hypertension in pregnancy. *Canadian Journal of Cardiology*, 34(5), 526-531.
- de Limar, T. H. (2009). Cytokine gene polymorphisms in pre-eclampsia and eclampsia. *Hypertens. Res*, 32(7), 565.
- Dobrokhotova, J. E., Zalesskaya, S. A., Zubareva, E. A., Zubarev, A. R., & Rumyantseva, T. A. (2017). Evaluation of Placental Blood Flow in Patients with Placental Insufficiency. *International Journal of Biomedicine*, 7(1), 28-31.
- Echeverria, C., Eltit, F., Santibanez, J. F., Gatica, S., Cabello-Verrugio, C., & Simon, F. (2020). Endothelial dysfunction in pregnancy metabolic disorders. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1866(2), 165414.
- Feng, X., Liu, Y., Zhang, Y., Zhang, Y., Li, H., Zheng, Q., ... & Xu, Z. (2021). New views on endothelial dysfunction in gestational hypertension and potential therapy targets. *Drug Discovery Today*.
- Gbala, M. O., & Adegoke, A. I. (2021). Hypertension in pregnancy. In *Contemporary Obstetrics and Gynecology for Developing Countries* (pp. 289-298). Springer, Cham.

---

Kang, A., & Struben, H. (2008). Pre-eclampsia screening in first and second trimester. *Therapeutische Umschau. Revue thérapeutique*, 65(11), 663-666.

Mazlum, F., Gharezi-Fard, B., Hadinedoushan, H., & Bakhshizadeh Ghashti, Y. (2021). Association between interleukin-32 gene polymorphism and susceptibility to preeclampsia: Running Head: Association of IL-32 and preeclampsia. *Hypertension in Pregnancy*, 1-8.

Shamshirsaz, A. A., Ravangard, S. F., & Egan, J. F. (2012). Fetal hydronephrosis as a predictor of neonatal urologic outcomes. *J. Ultrasound. Med*, 31(6), 947.

Ren, Z., Cui, N., Zhu, M., & Khalil, R. A. (2018). Placental growth factor reverses decreased vascular and uteroplacental MMP-2 and MMP-9 and increased MMP-1 and MMP-7 and collagen types I and IV in hypertensive pregnancy. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 315(1), H33-H47.

Reshetnikov, E. A. (2017). Associations of insertion-deletion polymorphism of angiotensin-converting enzyme with the risk of preeclampsia development among pregnant women in Central Russia. *Asian Journal of Pharmaceutics (AJP): Free full text articles from Asian J Pharm*, 11(03).

San Juan-Reyes, S., Gómez-Oliván, L. M., Islas-Flores, H., & Dublan-Garcia, O. (2020). Oxidative stress in pregnancy complicated by preeclampsia. *Archives of biochemistry and biophysics*, 681, 108255.

Sato, Y. (2020). Endovascular trophoblast and spiral artery remodeling. *Molecular and cellular endocrinology*, 503, 110699.

Sousa Gomes, M., Guimarães, M., & Montenegro, N. (2019). Thrombolysis in pregnancy: a literature review. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 32(14), 2418-2428.

Youssef, L., Miranda, J., Paules, C., Garcia-Otero, L., Vellvé, K., Kalapotharakos, G., ... & Crispi, F. (2020). Fetal cardiac remodeling and dysfunction is associated with both preeclampsia and fetal growth restriction. *American journal of obstetrics and gynecology*, 222(1), 79-e1.

## Modern views on the molecular and vascular mechanisms of preeclampsia

Shumilina Tetiana<sup>1</sup>, Slyvka Yaroslava<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Student, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine,

<sup>2</sup>Department of physiology and pathophysiology, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine

### Address for correspondence:

Shumilina Tetiana

E-mail: [tetyana2001t@gmail.com](mailto:tetyana2001t@gmail.com)

**Annotation:** the article summarizes the arguments and counterarguments in the scientific discussion on the mechanisms of preeclampsia. The main purpose of this study is to summarize information about the molecular and vascular mechanisms of preeclampsia. Thanks to a detailed study of literature sources, their systematization and approaches to solving the problem, it was found that genetic and environmental factors cause placental maladaptation, which leads to defective placentation, apoptosis of invasive cytotrophoblasts, inadequate expansive remodeling of spiral arteries. The relevance of the study of this pathology is that it largely determines the perinatal and maternal morbidity. However, today there is no clear idea about the features of the molecular and vascular mechanisms of preeclampsia, which leads to inconsistencies in the treatment of such pregnant women, which averts timely, adequate treatment and prevention. The bibliosemantic method and the content analysis of the literature concerning questions of new researches on features of mechanisms of development of preeclampsia were used. The article presents the results of studies that have shown that placental ischemia promotes the release of bioactive factors into the maternal circulation, causing an imbalance between antiangiogenic soluble tyrosine kinase-1, soluble endoglin and proangiogenic vascular endothelial growth factor stimulates the release of proinflammatory cytokines, hypoxia-inducing factor, reactive oxygen species and agonistic autoantibodies to type 1 angiotensin receptors. These circulating factors target the vascular endothelium, causing generalized endotheliosis in the systemic, renal, cerebral, and hepatic vessels, and lead to a decrease in vascular dilators such as nitric oxide, prostacyclin, hyperpolarization factor, and increased vasoconstrictors such as endothelin-1 and thromboxane A<sub>2</sub>. Bioactive factors also affect vascular smooth muscle and enhance vascular contraction mechanisms, including cytosolic, protein kinase C, and Rho-kinase. The study empirically confirms and theoretically proves that further understanding of the interaction between bioactive factors, vascular mechanisms and molecular targets should help to develop more effective measures for early detection and prevention of preeclampsia. The results of the study will be useful for primary care physicians, gynecologists, cardiologists, therapists.

**Keywords:** blood pressure, endothelium, fetus, placental circulation, pre-eclampsia, pregnancy, vasoconstrictor agents.



© 2022 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 616.529.1-06:616.3-008.1]-071-053.2  
[https://doi.org/10.32345/USMYJ.1\(128\).2022.104-111](https://doi.org/10.32345/USMYJ.1(128).2022.104-111)

Received: November 11, 2021

Accepted: January 15, 2022

## The efficacy of nutritional screening tools for diagnosis of malnutrition in children with epidermolysis bullosa

Ojukwu Victoria<sup>1</sup>, Singh Olesia<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kingston Public Hospital, Kingston, Jamaica.

<sup>2</sup>Department of the Pediatric №1 in Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine;  
Department of the Pediatric in PHEE “Kyiv Medical University”, Kyiv, Ukraine.

### Address for correspondence:

Olesia Singh

E-mail: [olesiasingh1985@gmail.com](mailto:olesiasingh1985@gmail.com)

**Abstract:** *malnutrition worsens the course of the main disease and requires early diagnosis. We were aiming to identify the prevalence of malnutrition and to elicit the most effective nutritional screening tool for malnutrition in children with epidermolysis bullosa. A cross-sectional study for prevalence and suitable nutritional screening tool for malnutrition of 26 patients of age 2 to 18 years with mean age  $8,65 \pm 3,86$  were carried out. There were 14 females (53.8%) and 12 males (46.2%). Anthropometric data, medical and nutrition history were obtained. The following nutritional screening tools were studied: PYMS, STAMP, STRONGkids, and we calculated the degree of malnutrition with online calculator PediTools, taking into account Z-score of anthropometric indicators. We evaluated the validity of these screening tools by calculating the sensitivity and specificity alongside their accuracy with the 2x2 table using MEDCALC statistical software. According to clinical manifestation, there were 11 (42.3%) children with severe malnutrition, 7 (26.9%) with moderate and 8 (30.8%) without malnutrition. Using different nutritional screening tools we found the following: on STRONGkids, 14 (53.9%) had low risk, 3 (11.5%) - moderate risk, 9 (34.6%) - high risk of malnutrition, sensitivity was 66.67%, specificity - 100%, accuracy – 76.92%. On STAMP we found, with 5 (19.2%) low risk, 7 (26.9%) - moderate risk, 14 (53.9%) - severe risk, sensitivity was 100%, specificity – 62.5%, accuracy – 88.46%. On PYMS, there were 11 (42.3%) with low risk and 8 (30.8%) with moderate risk, 7 (26.9%) with severe risk; sensitivity was 83.33%, specificity - 100 %, accuracy – 88.46%. We did not find a good nutritional tool for screening of malnutrition in patients with epidermolysis bullosa. But PYMS have shown more efficiency in comparison with STRONGkids and STAMP because it includes evaluation of BMI which makes it possible to evaluate whether the body mass is insufficient or normal.*

**Keywords:** epidermolysis bullosa, nutrition assessment, nutritional status, malnutrition, pediatrics.

### Introduction

In hospitalized patients, malnutrition is a significant yet hidden problem that can determine the disease outcome, hence the need for nutritional screening tools and proper nutritional care as nutritional involvement is directly related to the severity of the associated clinical complication.

Marta Gamba-Arzo et al estimated in a study with 282 hospitalized children with different pathology that the prevalence of acute and chronic malnutrition is 13.7% and 7.4% respectively (Gamba-Arzo et al., 2020).

Other recent studies estimated 12-24% as malnourished in hospitalized children (Shaughnessy

& Kirkland, 2016). Also, Rasmussen et al measured nutritional risk in a hospital and elicited that 20%-50% of hospitalized patients are undernourished and a larger number of these patients are undernourished on admission and for the rest malnutrition developed during the hospital stay (Rasmussen, Holst & Kondrup, 2010; Bharadwaj et al., 2016).

Epidermolysis bullosa (EB) is a group of inherited rare genetic dermatoses characterized by mucocutaneous fragility and blister formation, often triggered by minimal skin friction. The main types of EB are EB simplex, junctional, dystrophic and Kindler (Bardhan et al., 2020).

EB can be inherited as autosomal dominant or recessive with varying degrees of severity ranging from mild to fatal. The major symptoms of any type of EB include scars, hair loss and deformities of extremities, fragile skin with blisters generalized or localized on the skin and mucosa. It also involves extracutaneous complications such as esophageal strictures, squamous cell skin cancer, constipation, malnutrition, gastroesophageal reflux disease, anemia etc. (Mariath, Santin, Schuler-Faccini & Kiszewski, 2020).

Nutritional deficiency can develop from effects of extracutaneous involvement and increased burden on the body metabolism and immune system complication the disease itself creating a vicious cycle of complications. Also, extracutaneous blistering and narrowing of the esophagus will decrease food intake and further decrease the available nutrient for the highly stressed body. All these factors contribute to the development of malnutrition in EB patients (Zidorio et al., 2015).

Nutritional screening tools are important to identify the risk of malnutrition on admission but there are several nutritional screening tools (NST) and the question remains, how does one choose from this pool of available nutritional screening tools being that each tool has been designed with different goals and application process?

Some papers in the literature identified STRONGkids as an easy-to-use nutritional screening tool for hospitalized patients (Hulst, Zwart, Hop, & Joosten, 2010; Joosten & Hulst, 2014; Durakbaşa, Fettahoğlu, Bayar, Mutus & Okur, 2014), however, STRONGkids showed low efficiency in identifying the risk of malnutri-

tion in some diseases (da Cruz Gouveia, Tassitano & da Silva, 2018). Hence, the need for eliciting the most effective tool for identifying the risk of malnutrition in diseases like EB.

According to the European Society of Parenteral and Enteral Nutrition (ESPEN), the use of NST can help with early recognition preventing further deterioration in hospitalized patients thereby reducing their hospital cost and stay time (Hartman, Shamir, Hecht & Koletzko, 2012; Woonoputri, Djais & Rosalina, 2014).

The available NST for pediatric patients include:

1. Nutritional Risk Score (NRS)
2. Pediatric Nutritional Risk Score (PNRS)
3. Screening Tool for the Assessment of Malnutrition in Pediatrics (STAMP)
4. Subjective Global Nutritional Assessment (SGNA)
5. Pediatric Yorkhill Malnutrition Score (PYMS)
6. Screening Tool for Risk Of impaired Nutritional Status and Growth (STRONGkids)

#### **Aim**

The aim of our study was to identify the prevalence of malnutrition in EB patients among different age groups and to elicit the most effective Nutritional Screening Tool for the predicting of malnutrition in children with EB.

#### **Materials and Methods**

##### *Patients*

A cross-sectional study for prevalence and suitable nutritional screening tool for malnutrition of 26 EB patients of age 2 to 18 years was carried out at the EB cabinet in Ukrainian National Children's Specialized Hospital «OKHMAT-DYT».

For this research, we compared the efficiency of STRONGkids, STAMP, PYMS in predicting the risk of malnutrition.

##### *Data collection*

Patients' general data parameters were collected and they include the date of birth, age, sex, anthropometric parameters included height, weight, body mass index (BMI), recent and unintentional weight loss, gastrointestinal complaints.

##### *Reference Standard*

We compared the results of the selected Nutritional screening tools to the anthropometric Z-scores of these EB patients. We obtained each

Patient's Z-score using the online calculator PediTools which allowed us to calculate weight, height and BMI, as well as exact percentile and Z-score based on the Center for Disease Control growth charts.

It is widely accepted that the normal nutritional value of Z-score is above -2.0 SD; moderately malnourished if Z-score of two anthropometric parameters (BMI, or weight for age, or weight for height (WFH), or height for age) are between -3.0 and -2 SD; severely malnourished if Z-score is below -3.0 SD or edema (Bouma, 2017).

*Screening Tool for Risk of Impaired Nutritional Status and Growth (STRONGkids)*

STRONGkids is a nutritional screening tool designed to identify the risk of malnutrition and was developed according to the ESPEN guidelines. (Huysentruyt et al., 2013). It comprises of four questions on subjective clinical assessment, high-risk disease, feeding characteristics, weight loss or poor weight gain. Each question is scored 1-2 points with a maximum total score of 5 points. Adding all scores assesses the total risk of malnutrition. High risk malnutrition is recorded when total risk = 4-5 points, moderate risk =1-3 points, low risk=0 point.

*Screening Tool for the Assessment of Malnutrition in Pediatrics (STAMP)*

A team from Royal Manchester Children's Hospital and the University of Ulster, the lead investigator being Helen McCarthy, Lecturer and Honorary Pediatric Dietitian, developed STAMP ([www.stampscreeningtool.org](http://www.stampscreeningtool.org)). It consists of 3 elements: Diagnosis with nutritional implications, Nutritional intake and Child's measurement (height and weight). For this purpose, we used the centile quick reference table according to the Center for Disease Control. The total score was labeled as high risk when total risk  $\geq 4$  points, medium risk =2-3 points, low risk = 0-1 points.

*Pediatrics Yorkhill Malnutrition Score (PYMS)*

PYMS was created in Glasgow according to a national standard set that identified the importance of screening for malnutrition in patients over 1 year old. It consists of 4 questions: about recent weight loss, reducing food intake, possible affection of nutrition due to recent hospitalization and estimation of BMI in children. The high risk

**Table 1.** The Demographics characteristics of the patients with EB

Patient characteristics	Total (n=26)
Age (years)	8.65±3.86
<b>Sex frequency</b>	
Female	14 (53.8%)
Male	12 (46.2%)
<b>Types of EB</b>	
Simplex	7 (26.9%)
Junctional	2 (7.7%)
Dystrophic	17 (65.4%)

of malnutrition is determined when the total risk is  $\geq 2$  points.

*Statistical analysis*

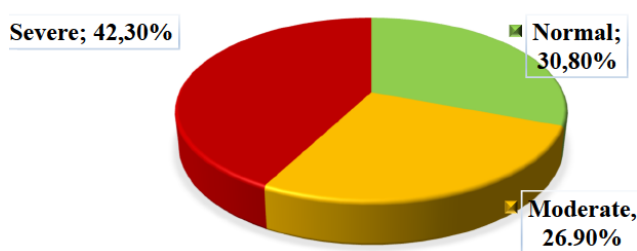
We analyzed all data using Microsoft Excel. The results are presented as the mean and standard deviation (M±SD). The test for normality of distribution of the sample was carried out by the Kolmogorov-Smirnov test.

We evaluated the validity of PYMS, STAMP, STONGkids, by calculating the sensitivity and specificity alongside their accuracy with the 2x2 table using MEDCALC statistical software. Confidence interval (CI 95%) was determined separately for each of these parameters. P-value less than 0.05 was considered statistically significant.

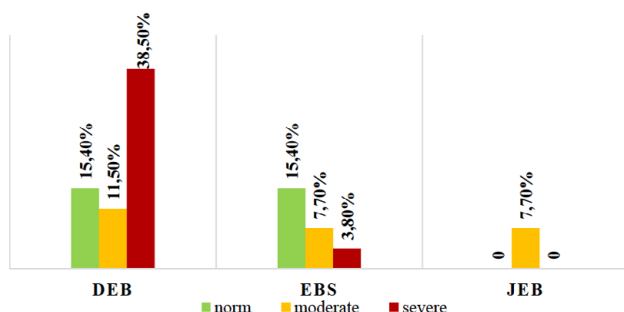
**Results**

We analyzed a total of 26 patients suffering from EB. The patients aged between 2 to 18 years with mean age 8.65±3.86. Most patients (65.4%) had the dystrophic type of EB (Table 1). 69.2% of EB patients had chronic protein-energy malnutrition of moderate and severe degree and only 30.8% were with normal nutritional status (fig. 1). Most of the children with DEB suffered

**Fig. 1.** Distribution of the patients with EB due to severity of malnutrition



**Fig. 2.** Distribution of malnutrition severity in children with different types of EB



from severe malnutrition, while most children with EBS had normal nutritional status (fig. 2).

All patients with EB suffered from different gastrointestinal disorders such as dental problems, chewing pain, constipation, dysphagia, feeling of fullness when eating, nausea and vomiting. We noticed that 62.5% of children with normal nutritional status, 85.7% with moderate malnutrition, and 90.9% with severe malnutrition had dental problems. Group differences are not statistically significant,  $p=0.278$ , but it is clear that the number of patients with dental problems increases with declining nutritional status. Only 37.5% of children without malnutrition and 42.8% with moderate degree noted constipation in comparison with 72.7% who had severe malnutrition. Group differences are not statistically significant,  $p=0.249$ , but as in the previous case, the number of patients with constipation increases with worsening of malnutrition. 57.1% of patients with moderate malnutrition noted

**Table 2.** Prevalence of gastrointestinal complaints in EB patients with different severity of malnutrition

COMPLAINTS	DEGREE SEVERITY OF MALNUTRITION		
	Normal	Moderate	Severe
Dental problems	62.5%	85.7%	90.9%
Chewing problems	37.5%	57.1%	54.5%
Constipation	37.5%	42.8%	72.7%
Dysphagia	25.0%	57.1%	18.2%
Get full quickly	12.5%	28.6%	27.3%
Nausea	25.0%	0%	18.2%
Vomiting	12.5%	0%	0%

problems with swallowing (dysphagia) and only 18.2% of patients with severe malnutrition had a similar symptom. In our view, children with severe malnutrition do not complain very often on dysphagia due to the predominant use of liquid food in this group (most of the patients in this group had dilatation of esophagus due to stenosis) in contrast to 57.1% of patients with moderate malnutrition who eat solid and liquid food and subjectively complaining about problems with swallowing. All described data are presented in Table 2.

### Evaluation of STAMP, PYMS AND STRONGkids tools in EB patients

Using different nutritional screening tools, we found the following:

On STRONGkids, 14 (53.9%) had low risk, 3 (11.5%) - moderate risk, 9 (34.6%) - high risk, sensitivity was 66.67%, specificity - 100%, accuracy - 76.92%.

On STAMP we found, with 5 (19.2%) low risk, 7 (26.9%) - moderate risk, 14

(53.9%) - severe risk, sensitivity was 100%, specificity - 62.50%, accuracy - 88.46%.

On PYMS, there were 11 (42.3%) with low risk and 8(30.8%) moderate risk, 7 (26.9%) with severe risk, sensitivity was 83.33%, specificity - 100%, accuracy - 88.46%.

These variables are shown in Table 3.

With the 2x2 table using MEDCALC statistical software we calculated the validity that is shown in Table 4.

We did not find a good nutritional tool for screening malnutrition in EB patients. Sensitivity for STAMP and PYMS were 100% and 83.33% respectively.

We found more efficiency with PYMS being the most efficient in the prediction of malnutrition in EB patients in comparison with STRONGkids, which showed 66.67% sensitivity.

**Table 3.** The results of nutrition screening tools in EB patients

Risk \ NST	STAMP	STRONGkids	PYMS
Low	5 (19.2%)	14 (53.9%)	11 (42.3%)
Moderate	7 (26.9%)	3 (11.5%)	8 (30.8%)
Severe	14 (53.9%)	9 (34.6%)	7 (26.9%)



**Table 4.** Evaluation of STAMP, PYMS AND STRONGkids tools in EB patients

Index	Screening tools		
	STAMP	STRONGkids	PYMS
Sensitivity, 95% CI, %	<b>100.00 %</b> 81.47-100.00	66.67 % 40.99-86,66	83.33 % 58.58-96.42
Specificity, 95% CI, %	62.50 % 24.49-91.48	100.00 % 63.06-100.00	100.00 % 63.06-100.00 %
Accuracy, 95% CI, %	88.46 % 69.85-97.55	76.92 % 56.35-91.03	88.46 % 69.85-97.55 %

### Discussion

Most works in literature recommended STRONGkids as a more efficient nutritional screening tool for patients with chronic diseases (Huysentruyt et al., 2013; Durakbaşı et al., 2014; Lara-Pompa et al., 2020), but with a focus on EB patients, STRONGkids was very inefficient. This is because EB is not included in the disease list for calculating STRONGkids. Also, STRONGkids focuses on disease symptoms occurring in the last 1-3 days and a few weeks to months, which does not favor patients with chronic diseases occurring for years like in EB.

Undernutrition is classically subdivided into acute undernutrition (defined by the World Health Organization (WHO) as the weight for height [WFH] <-2 SD) and chronic undernutrition (defined by the WHO as height for age [HFA] <-2 SD).

Koen Huysentruyt et al were the first to validate the use of the STRONGkids by nurses as an easy-to-use rapid nutritional screening tool for hospitalized patients. In their study with the Belgian population of hospitalized children they found a good correlation of STRONGkids with acute malnutrition, but not with chronic undernutrition. (Huysentruyt et al., 2013). This means that STRONGkids has a poor correlation with chronic undernutrition, which further reinforces our result.

Lama More RA et al studied nutritional screening tools for hospitalized pediatric patients in Spain and they tried to validate STAMP for nutritional screening (Lama More et al., 2012). They concluded that STAMP is a simple and useful tool for nutritional screening, avoiding the need to assess all patients on admission in order to identify those under nutritional risk.

Rebecca Ling et al compared STAMP with STRONGkids and concluded that STRONGk-

ids was superior to STAMP in terms of validity because STAMP over-diagnosed the number of children with nutritional risk and STRONGkids had a closer correlation to the nutritional status but this does not apply to patients with EB and it further reiterates the fact that each screening tool has been designed with different goals (Rebecca, Victoria Hedges & Peter, 2011).

In our study, STRONGkids under-diagnosed the number of children with nutritional risk. STRONGkids found 53.9% of the patients as low risk, 11.5% as moderate risk, and 34.6% as high risk and this does not correlate with the nutritional status recorded by Z-score as 42.3% with severe malnutrition, 26.9% moderate, and 30.8% with normal malnutrition

PYMS-assessed nutritional risk showed the closest correlation with Malnutrition status in accordance to Z-score and this was also confirmed by the high results of 83.33% Sensitivity, 100% specificity, 88.46% accuracy followed by STAMP which showed 100% sensitivity, 62.50% specificity, 88.46% accuracy.

STRONGkids did not show a strong correlation to the standard nutritional status.

There is no universally accepted nutritional screening tool for predicting the risk of malnutrition but this is mainly due to the lack of a universally accepted definition for malnutrition. EB is a rare genetic disease but the need to identify malnutrition and the risk of malnutrition cannot be overemphasized as this determines the effectiveness of its management.

Malnutrition is associated with many outcomes including longer hospital stay, increase morbidity and mortality and increase cost of disease management.

There are six nutritional screening tools for hospitalized pediatric patients and all six can

identify the risk of malnutrition but not accurate in all diseases and for this reason we compared the efficiency amongst STAMP, PYMS, and STRONGkids.

Against the popular notion in the literature that STRONGkids can be the most effective tool for identifying the risk of malnutrition, we found PYMS to be the most sensitive followed by STAMP.

Epidermolysis Bullosa is a chronic lifetime disease, therefore, a screening tool that focuses on eliciting acute symptoms will not be effective as seen with STRONGkids.

Nutritional screening should be conducted on admission and on regular follow-up assessment during admission (Joosten & Hulst, 2014).

### Conclusions

In conclusion, 69.2% of EB patients are suffering from chronic protein-energy malnutrition moderate or severe degree. We do not have a gold standard nutritional tool for effective identification of malnutrition in EB patients, but PYMS and STAMP have shown a positive correlation with reference nutritional status while STRONGkids is poorly efficient for EB patients.

### Recommendation

We recommend that PYMS and STAMP nutritional screening tools be studied in a larger EB population as they show a more prospective result for calculating the risk of malnutrition in

EB patients. Taking into consideration the particularities of the disease in our patients, it would probably be better to develop a specific nutritional screening tool for EB patients, which would take into account the most common gastrointestinal complications that affect the development of malnutrition.

### Acknowledgment

We give special thanks to the patients and EB cabinet for their help and cooperation throughout this study.

We also appreciate Nataliya Balatska, MD, Ph.D., DSc, Assoc. Prof. for her contribution and supervision throughout this study.

### Funding: None

### Conflict of Interest: None

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

### ORCID ID and AUTHORS CONTRIBUTION

[0000-0003-0605-060X](https://orcid.org/0000-0003-0605-060X) (A,B,C,D) Olesia Singh

[0000-0002-3101-5315](https://orcid.org/0000-0002-3101-5315) (C,E,F) Victoria Ojukwu

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

- Bardhan, A., Bruckner-Tuderman, L., Chapple, I., Fine, J. D., Harper, N., Has, C., Magin, T. M., Marinkovich, M. P., Marshall, J. F., McGrath, J. A., Mellerio, J. E., Polson, R., & Heagerty, A. H. (2020). Epidermolysis bullosa. *Nature reviews. Disease primers*, 6(1), 78. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0210-0>
- Bharadwaj, S., Ginoya, S., Tandon, P., Gohel, T. D., Guirguis, J., Vallabh, H., Jevann, A., & Hanounch, I. (2016). Malnutrition: laboratory markers vs nutritional assessment. *Gastroenterology report*, 4(4), 272–280. <https://doi.org/10.1093/gastro/gow013>
- Bouma S. (2017). Diagnosing Pediatric Malnutrition. *Nutrition in clinical practice: official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*, 32(1), 52–67. <https://doi.org/10.1177/0884533616671861>
- da Cruz Gouveia, M. A., Tassitano, R. M., & da Silva, G. (2018). STRONGkids: Predictive Validation in Brazilian Children. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 67(3), e51–e56. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002029>
- Durakbaşı, Ç. U., Fettahoğlu, S., Bayar, A., Mutus, M., & Okur, H. (2014). The Prevalence of Malnutrition and Effectiveness of STRONGkids Tool in the Identification of Malnutrition Risks among Pediatric Surgical Patients. *Balkan medical journal*, 31(4), 313–321. <https://doi.org/10.5152/balkanmedj.2014.14374>
- Gambra-Arzo, M., Alonso-Cadenas, J. A., Jiménez-Legido, M., López-Giménez, M. R., Martín-Rivada, Á., de Los Ángeles Martínez-Ibeas, M., Cañedo-Villarroya, E., & Pedrón-Giner, C. (2020). Nutrition Risk in Hospitalized Pediatric Patients: Higher Complication Rate and Higher Costs Related to Malnutrition. *Nutrition in clinical practice: official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*, 35(1), 157–163. <https://doi.org/10.1002/ncp.10316>
- Hartman, C., Shamir, R., Hecht, C., & Koletzko, B. (2012). Malnutrition screening tools for hospitalized children. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*, 15(3), 303–309. <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e328352dcd4>

- Hulst, J. M., Zwart, H., Hop, W. C., & Joosten, K. F. (2010). Dutch national survey to test the STRONGkids nutritional risk screening tool in hospitalized children. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 29(1), 106–111. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2009.07.006>
- Huysentruyt, K., Alliet, P., Muyschont, L., Rossignol, R., Devreker, T., Bontems, P., Dejonckheere, J., Vandenas, Y., & De Schepper, J. (2013). The STRONG(kids) nutritional screening tool in hospitalized children: a validation study. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 29(11-12), 1356–1361. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2013.05.008>
- Joosten, K. F., & Hulst, J. M. (2014). Nutritional screening tools for hospitalized children: methodological considerations. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 33(1), 1–5. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2013.08.002>
- Lama More, R. A., Moráis López, A., Herrero Álvarez, M., Caraballo Chicano, S., Galera Martínez, R., López Ruza, E., Rodríguez Martínez, G., de la Mano Hernández, A., Rivero de la Rosa, M. C., & Grupo GETNI (2012). Validación de una herramienta de cribado nutricional para pacientes pediátricos hospitalizados [Validation of a nutritional screening tool for hospitalized pediatric patients]. *Nutricion hospitalaria*, 27(5), 1429–1436. <https://doi.org/10.3305/nh.2012.27.5.5467>
- Lara-Pompa, N. E., Hill, S., Williams, J., Macdonald, S., Fawbert, K., Valente, J., Kennedy, K., Shaw, V., Wells, J. C., & Fewtrell, M. (2020). Use of standardized body composition measurements and malnutrition screening tools to detect malnutrition risk and predict clinical outcomes in children with chronic conditions. *The American journal of clinical nutrition*, 112(6), 1456–1467. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqaa142>
- Mariath, L. M., Santin, J. T., Schuler-Faccini, L., & Kiszewski, A. E. (2020). Inherited epidermolysis bullosa: update on the clinical and genetic aspects. *Anais brasileiros de dermatologia*, 95(5), 551–569. <https://doi.org/10.1016/j.abd.2020.05.001>
- Rasmussen, H. H., Holst, M., & Kondrup, J. (2010). Measuring nutritional risk in hospitals. *Clinical epidemiology*, 2, 209–216. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S11265>
- Rebecca E. Ling, Victoria Hedges, Peter B. Sullivan (2011) Nutritional risk in hospitalized children: An assessment of two instruments, *Clinical Nutrition Elsevier*.
- Shaughnessy, E. E., & Kirkland, L. L. (2016). Malnutrition in Hospitalized Children: A Responsibility and Opportunity for Pediatric Hospitalists. *Hospital pediatrics*, 6(1), 37–41. <https://doi.org/10.1542/hpeds.2015-0144>
- Wonoputri, N., Djais, J. T., & Rosalina, I. (2014). Validity of nutritional screening tools for hospitalized children. *Journal of nutrition and metabolism*, 2014, 143649. <https://doi.org/10.1155/2014/143649>
- Zidorio, A. P., Dutra, E. S., Leão, D. O., & Costa, I. M. (2015). Nutritional aspects of children and adolescents with epidermolysis bullosa: literature review. *Anais brasileiros de dermatologia*, 90(2), 217–223. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20153206>

## Ефективність скринінгових опитувальників для діагностики мальнутриції у дітей із бульозним епідермолізом

Оджукву Вікторія<sup>1</sup>, Сінгх Олеся<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Державна лікарня Кінгстона, Кінгстон, Ямайка

<sup>2</sup>Кафедра педіатрії №1, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Київ, Україна; Кафедра педіатрії ПВНЗ «Київський медичний університет», Київ, Україна

### Address for correspondence:

Olesia Singh

E-mail: [olesiasingh1985@gmail.com](mailto:olesiasingh1985@gmail.com)

**Анотація.** Білково-енергетична недостатність (мальнутриція) погіршує перебіг основного захворювання, тому потребує ранньої діагностики. Метою нашого дослідження було встановити частоту білково-енергетичної недостатності (БЕН) у дітей із бульозним епідермолізом (БЕ) та дослідити ефективність скринінгових опитувальників для визначення її ризиків виникнення. Було проведено одномоментне дослідження, в якому брали участь 26 пацієнтів з БЕ віком від 2 до 18 років (середній вік  $8,65 \pm 3,86$  р.). Серед пацієнтів було 14 (53,8%) дівчат та 12 (46,2%) хлопців. Пацієнтам було проведено антропометрію та оцінено нутритивний статус. Для визначення ризику розвитку БЕН були використані такі скринінгові опитувальники: PYMS, STAMP, STRONGkids. Ступінь тяжкості БЕН визначали, враховуючи Z-критерій антропометричних показників, за допомогою онлайн калькулятора PediTools. Ми оцінили валідність скринінгових опитувальників, визначивши чутливість, специфічність та точність за допомогою таблиці 2x2 статистичного програмного забезпечення MEDCALC. Серед обстежених пацієнтів із БЕ тяжку БЕН було діагностовано у 11 (42,3%), БЕН помірної важкості – у 7 (26,9%), а в 8 (30,8%) дітей ознак БЕН не було виявлено. За результатами опитувальника STRONGkids 14 (53,9%) дітей мали низький ризик розвитку БЕН, 3 (11,5%) дітей мали помірний ризик та 9 (34,6%) дітей – високий ризик, чутливість склала 66,67%, специфічність – 100%, точність – 76,92%. За результатами опитувальника STAMP ми виявили у 5 (19,2%) дітей низький ризик БЕН, у 7 (26,9%) – помірний ризик, у 14 (53,9%) – високий ризик, чутливість склала 100%, специфічність – 62,5%, точність – 88,46%. За результатами опитувальника PYMS було 11 (42,3%) дітей з низьким ризиком БЕН, 8 (30,8%) з помірним ризиком, 7 (26,9%) з високим ризиком; чутливість – 83,33%, специфічність – 100%, точність – 88,46%. Ми не знайшли ідеального скринінгового опитувальника для визначення ризику розвитку БЕН у пацієнтів із бульозним епідермолізом. Але PYMS показав більшу ефективність у порівнянні з STRONGkids та STAMP, оскільки він включає оцінку ІМТ, що дає змогу опосередковано судити про нутритивний стан дитини.

**Ключові слова:** бульозний епідермоліз, оцінка харчування, стан харчування, мальнутриція, педіатрія.



© 2022 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](http://www.mmj.nmuofficial.com)

E-mail: [usmyj@ukr.net](mailto:usmyj@ukr.net)

Національний медичний університет  
імені О.О.Богомольця

[www.nmuofficial.com](http://www.nmuofficial.com)

Видавничий дім «АДЕФ-Україна»  
01030, Київ, вул. Б. Хмельницького, 32, оф. 40а  
тел.:+380442840860, факс:+380442840850

e-mail: [adef@adef.com.ua](mailto:adef@adef.com.ua)

[www.adef.com.ua](http://www.adef.com.ua)

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи  
ДК № 4605 від 28.08.2013 р.

Підписано до друку 23.03.2022 р.  
Формат 60×84/8, друк офсетний, папір офсетний  
Тираж 50, Зам. № Ж-2022/15.03.

Correspondence address:

Editorial board of the Ukrainian Scientific Medical  
Youth Journal  
Research Department of NMU,  
13, T. Shevchenka blvd. Kyiv, 01601

[www.mmj.nmuofficial.com](http://www.mmj.nmuofficial.com)

E-mail: [usmyj@ukr.net](mailto:usmyj@ukr.net)

Bogomolets National Medical  
University

[www.nmuofficial.com](http://www.nmuofficial.com)

«ADEF-Ukraine» Publishing House  
01030, Kyiv, B. Khmel'nitskogo str., 32, of 40a  
tel.:+380442840860, fax:+380442840850

e-mail: [adef@adef.com.ua](mailto:adef@adef.com.ua)

[www.adef.com.ua](http://www.adef.com.ua)

Certificate of the subject of publishing  
ДК № 4605 dated 28.08.2013

Signed in print on 23.03.2022 p.  
Format 60×84/8, offset print, offset paper  
Circulation: 50 Order № J-2022/15.03.