

№ 2 (131) 2022

ISSN 2311-6951; eISSN 1996-353X

UDC: 378.6:61:001.891](477.411)(050)

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

НАУКОВО-ПРАКТИЧНЕ ВИДАННЯ

**УКРАЇНСЬКИЙ
НАУКОВО-МЕДИЧНИЙ
МОЛОДІЖНИЙ
ЖУРНАЛ**

**Видання індексується
в Google Scholar,
Index Copernicus, WorldCat OCLC**

ISSN 2311-6951; eISSN 1996-353X

UDC: 378.6:61:001.891](477.411)(050)

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

THEORETICAL AND PRACTICAL
EDITION

**UKRAINIAN
SCIENTIFIC MEDICAL
YOUTH
JOURNAL**

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

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

Журнал внесено до переліку фахових видань.

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

Реєстраційне свідоцтво KB № 17028-5798ПР.

Рекомендовано Вченою Радою НМУ імені О.О.Богомольця (протокол № 2 від 11.06.2022 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 11.06.2022)

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

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

EDITORIAL BOARD

Members of the Editorial Board:

Andreas Neff (Marburg, Germany), Andrew Yule Finlay (Cardiff, UK), Andrey Kopchak, Anthony Graeme Perks (Nottingham, United Kingdom), Branka Marinović (Zagreb, Croatia), Denis Varyvonchyk, Francesca Sampogna (Rome, Italy), 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 Kobylak, 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

Chronic heart failure impact on stroke index and ejection fraction during polytrauma

Lutska Svitlana

Вплив хронічної серцевої недостатності на ударний індекс та фракцію викиду під час політравми

Луцька Світлана

6

Clinical Predictors of Minimal Extrathyroid Invasion of Papillary Thyroid Cancer

Lishchynskiyi Pavlo, Palamarchuk Volodymyr, Mazur Oleh, Kuts Volodymyr, Zemskov Sergii, Tovkai Oleksandr, Dronov Olexii

Клінічні предиктори мінімальної екстратиреоїдної інвазії папілярного раку щитоподібної залози у жирову клітковину

Ліщинський Павло, Паламарчук Володимир, Мазур Олег, Куц Володимир, Земсков Сергій, Товкай Олександр, Дронов Олексій

14

Early diagnostic indicators of return to training and competitive activity in ice-hockey players after traumatic brain injuries

Sekretnyi Volodymyr, Nekhanevych Oleg

Ранні діагностичні показники повернення до тренувально-змагальної діяльності у хокеїстів після черепно-мозкових травм

Секретний Володимир, Неханевич Олег

23

Efficacy of two-step resilience-oriented intervention for veterans with a remote traumatic brain injury

Assonov Dmytro

Ефективність двохетапної програми психокорекції резилієнсу ветеранів війни з черепно-мозковою травмою у віддаленому періоді

Ассонов Дмитро

32

Postoperative scar deformities of the perianal region: current state of the problem. (literature review)

Aksan Mykhailo

Післяопераційні рубцеві деформації перианальної області : сучасний стан проблеми.(огляд літератури)

Аксан Михайло

44

Structural and functional state of bone tissue in young people with a combined course of osteoarthritis and obesity

Lityunova Anastasiia

Структурно-функціональний стан кісткової тканини у людей молодого віку з комбінованим перебігом остеоартрити та ожиріння

Літвинова Анастасія

50

Tactics of therapy for acute gastrointestinal bleeding

Pliuta Irina

Тактика терапії при гострих шлунково-кишкових кровотеч

Плюта Ірина

56

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

Effectiveness of reactive hepatitis therapy in injured with ballistic wounds

Savichan Kyrylo

Ефективність гепатотропної терапії при реактивному гепатиті у постраждалих з вогнепальними пораненнями

Савічан Кирило

61

The importance of pharmaceutical care in the release of drugs for the prevention and treatment of acne in women

Temirova Olena, Krat Julia, Khaitovych Mykola

Значення фармацевтичної опіки при відпуску лікарських засобів для профілактики та лікування вугрової хвороби у жінок

Темірова Олена, Крат Юлія, Хайтович Микола

70

The study of biological active compounds of lipophilic fraction of Schisandra chinensis (Turcz.) Baill seeds

Melnyk Inna, Kovalska Nadiya, Karpiuk Uliana, Skripchenko Nadiya

Вивчення біологічно активних речовин ліпофільної фракції насіння лимонника китайського Schisandra chinensis (Turcz.) Baill

Мельник Інна, Ковальська Надія, Карпюк Уляна, Скрипченко Надія

78

**PHYSICAL THERAPY, OCCUPATIONAL THERAPY /
ФІЗИЧНА ТЕРАПІЯ, ЕРГОТЕРАПІЯ**

Possible relations between arterial hypertension and cervical spine fibromyalgias (literature review)

Kovaleva Alla, Khudetskyu Igor, Kovalyova Oleksandra

Можливі взаємозв'язки між артеріальною гіпертензією та фіброміалгіями шийного відділу хребта (огляд літератури)

Ковальова Алла, Худецький Ігор, Ковальова Олександра

85

MEDICINE/ МЕДИЦИНА

UDC 616.12-008.315:616.01]-085

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.2\(131\).2022.6-13](https://doi.org/10.32345/USMYJ.2(131).2022.6-13)

Received: February 22, 2022

Accepted: May 10, 2022

Chronic heart failure impact on stroke index and ejection fraction during polytrauma

Lutska Svitlana

Department of Emergency Medicine, Anesthesiology and Intensive Care, Kharkiv National Medical University, Ukraine

Address for correspondence:

Lutska Svitlana

E-mail: s.lutska@knmu.edu.ua, luchik.sveta2288@gmail.com

Abstract: Study of the effect of heart failure on the course of hypovolemia during polytrauma with the absence of traumatic myocardial injury. The study involved 95 patients, who were divided into 3 groups. The first Control group (C), 29 patients had no heart failure. The second group was Standard (S), 33 patients suffered from chronic heart failure and received standard therapy according to the protocol. The third group (E) of 33 patients with chronic heart failure who, in addition to standard therapy according to protocol, received Ethylmethoxyhydroxypyridine succinate. Patients of groups S and E had equal inclusion criteria, namely the main disease leading to chronic heart failure was arterial hypertension, which had existed for more than 5 years. Three groups of patients had no traumatic myocardial injury. The stroke index (SI) during admission of group C is 24.7 ± 4.8 ml/m², on the 3rd day 32.8 ± 5.0 ml/m², ($p < 0.001$), and on the 7th day - up to 39.1 ± 6.0 ml/m², ($p < 0.001$). SI of group S during admission was 22.9 ± 3.7 ml/m², on the 3rd day 26.9 ± 4.7 ml/m² ($p < 0.001$), and on the 7th day — 34.6 ± 5.5 ml/m² ($p < 0.001$). SI of group E patients during admission was 23.4 ± 2.7 ml/m², on the 3rd day 26.1 ± 1.5 ml/m² ($p < 0.01$), and on the 7th - up to 36.8 ± 2.2 ml/m² ($p < 0.01$). Cardiac index (CI) of group C within admission was 2.26 ± 0.35 l/min·m², on the 3rd day - 2.73 ± 0.37 l/min·m² ($p < 0.001$), and by the end of the study - up to 3.08 ± 0.40 l/min·m² ($p < 0.001$). CI of group S during admission amounted to 1.99 ± 0.39 l/min·m², on the 3rd day - 2.22 ± 0.31 l/min·m² ($p < 0.02$), on 7th — up to 2.67 ± 0.33 l/min·m² ($p < 0.001$). CI of group E - 2.0 ± 0.38 l/min·m². Until the 3rd day — 2.06 ± 0.30 l/min·m² ($p > 0.4$), at the 7th reached 2.97 ± 0.32 l/min·m² ($p < 0.001$). Ejection fraction (EF) of group C within admission amounted to $53.7 \pm 3.4\%$. In the future, EF has significantly increased, reaching $59.6 \pm 5.2\%$ ($p < 0.001$) and $63.3 \pm 6.4\%$ by the 7th day ($p < 0.01$). EF of group S during admission was $47.9 \pm 4.7\%$, on the 3rd day it increased to $52.2 \pm 5.2\%$ ($p < 0.001$), and on the 7th - to $56.8 \pm 6.9\%$ ($p < 0.001$). EF of patients group E within the admission was - $47.5 \pm 6.9\%$. On the 3rd day, the EF authentically increased to $52.3 \pm 5.3\%$ ($p < 0.003$), and on the 7th day - to $61.5 \pm 6.4\%$ ($p < 0.001$). The inclusion of Ethylmethoxyhydroxypyridine succinate (EMGPS) in the intensive care scheme of E group patients with chronic heart failure during polytrauma without acute myocardial injury gradually improves myocardial contractility activity (MCA). On the 3rd day after patient's admission, a significant impact of EMGPS on the study of mechanics and energy indicators was not observed. But from the 7th day there was an increase in SI on 6.4% (36.8 ± 1.2 contrary 34.6 ± 5.5 ml/m², $p = 0.03$), an increase in EF on 8.3% (61.5 ± 6.4 contrary $56.8 \pm 6.9\%$, $p = 0.005$), CI increased on 11.2% (2.94 ± 0.32

contrary 2.67 ± 0.33 l/min·m², $p < 0.001$). Thus, the addition of EMGPS to the intensive care scheme to patients with chronic heart failure during polytrauma without acute myocardium injury optimizes blood circulation and its energy efficiency. Ethylmethylhydroxypyridine succinate optimizes the energy efficiency of blood circulation in patients with chronic heart failure during polytrauma without acute myocardial injury.

Key words: [blood volume](#), [cardiac output](#), [heart diseases](#), [hypoxia](#), [multiple trauma](#).

Introduction

Around the world, the cardiovascular system diseases occupy the leading first place among the mortality of the population (Giuseppe M C Rosano and others, 2021). Thus, according to Ukraine, about 68% of cases are caused by diseases of the circulatory system, due to them 52.5% of the adult population suffer and 37% of working age people do (Nazli Ozcan Yazlamaz and others, 2021). It is considered that combined injuries play an equally important role in the causes of death and disability. According to WHO, 12 million people are dying in the world (Frederich Mun and others, 2022). Moreover, in these latter days the death rate from injuries continues growing, in Ukraine at least 40,000 people die annually as a result of trauma, and 250,000 receive disability. (Zachary T Sharfman and others, 2020). In our country, a particularly important place is occupied by polysystemic injuries, which are combined with such a concomitant pathology as cardiovascular diseases. In addition, massive bleeding leads to hypovolemia, hypoxia of all tissues, especially the myocardium. (Michael R. Zemaitis, 2022). At the moment, medicine is progressively gaining momentum in the treatment of this patient's category, but still there remains an incompletely studied problem of combining traumatic injuries with concomitant cardiovascular pathology. Therefore, we consider it relevant to finalize the intensive care scheme in such patients.

Aim

Studying the effect on the body of a polytrauma combination with concomitant chronic heart failure, as well as improving the standard protocol of intensive care.

Methods

The study was performed on the clinical basis of Emergency Medicine, Anesthesiology and Intensive Care Department of the Kharkiv National Medical University - 95 patients, who were examined and treated in polytrauma department

CNE «Kharkiv City Clinical Hospital of Emergency Medical Care named after Prof. O.I. Meshchaninov» of the KhCC. 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.

The recruitment of patients was carried out from 2018 to 2021. All 95 patients were divided into three groups. The first group included 29 patients of the Control (C) group who had no chronic heart failure, aged 58.7 ± 9.4 years, receiving standard protocol therapy. The second group included 33 patients of the Standard (S) group, who had a concomitant pathology - chronic heart failure. Which was confirmed by the level of NT-proBNP more than 125 pg/ml, aged 60.0 ± 9.6 years. Group S patients received standard protocol therapy too. The third group included 33 patients of group (E) with concomitant chronic insufficiency, aged 62.8 ± 8.8 years, in whose standard therapy by protocol was included Ethylmethylhydroxypyridine succinate. Patients of all groups did not have traumatic myocardial injury, which was confirmed by the level of troponin I, which was less than 0.3 ng/mg.

Inclusion criteria: patients with combined trauma, patients in two groups (S and E) had chronic heart failure, all patients had hypovolemia, the level of consciousness on the Glasgow coma scale was not lower than 14 points, all patients gave written consent. Pregnant women and children were not included in the study.

Body mass index (BMI) was calculated in the generally accepted way by Quetelet (1835) as a ratio of body weight per kg to the square of growth per m.

The volume of the heart chambers was determined using the ULTIMA PA ultrasonic apparatus using wide-band sensors 3.5/2.7 MHz, S4, S8. Standard projections were used: parasternally on a long and short axis, apically - 2, 4 and 5 chamber positions.

The TnI level was determined using the biochemical automatic analyzer «Cobas Integra 400» (Germany).

The NT-proBNP level was measured by immunochromatographic method.

Blood pressure (BP) was measured in a routine way using the “Membrane Meter of BP General Use Modernized” IADM-OPMM No. 80897, heart rate - using a stopwatch, central venous pressure - direct Waldman method (1947) through a kawakatheter.

With the help of measured indicators SI, EF, CI were calculated according to generally accepted methods.

Statistical data processing was carried out using the Statistica 6.0 software package and Microsoft Excel Office 10. Hypotheses about the equality of the three groups means were tested using parametric methods Student’s t-test. The measurement was considered significant at $p < 0.05$. The statistical significance of differences between two quantitative indicators were determined using the Pearson correlation criterion. Differences were considered statistically significant at $p < 0.01$.

Results

The stroke index (SI) of the Control group patients was mostly reduced on all research stages. During admission, it amounted to

$24.7 \pm 4.8 \text{ ml/m}^2$, on the 3rd day - authentically increased to $32.8 \pm 5.0 \text{ ml/m}^2$, ($p < 0.001$), and on the 7th day - to $39.1 \pm 6.0 \text{ ml/m}^2$, ($p < 0.001$). The ejection fraction (EF), which most informatively reflects the contractile myocardium ability (CMA), fluctuated in wide range within admission and averaged was $53.7 \pm 3.4\%$. Subsequently, the EF authentically increased, reaching by the 3rd day $59.6 \pm 5.2\%$ ($p < 0.001$) and $63.3 \pm 6.4\%$ to the 7th ($p < 0.01$).

The indicators described above determined cardiac index (CI). During admission, it was reduced, being at the level of $2.26 \pm 0.35 \text{ l/min}\cdot\text{m}^2$ on the 3rd day authentically increased to $2.73 \pm 0.37 \text{ l/min}\cdot\text{m}^2$ ($p < 0.001$), and by the end of the study — to $3.08 \pm 0.40 \text{ l/min}\cdot\text{m}^2$ ($p < 0.001$).

The dynamic of stroke index, cardiac index and ejection fraction is presented in Table 1.

SI within admission the Standard group (S) was significantly reduced, amounting to $22.9 \pm 3.7 \text{ ml/m}^2$, on the 3rd day it increased authentically to $26.9 \pm 4.7 \text{ ml/m}^2$ ($p < 0.001$), and on the 7th day - up to $34.6 \pm 5.5 \text{ ml/m}^2$ ($p < 0.001$).

A similar dynamic was observed in relation to EF. During admission it was in group S $47.9 \pm 4.7\%$, on the 3rd day it increased to $52.2 \pm 5.2\%$ ($p < 0.001$), and on the 7th - to $56.8 \pm 6.9\%$ ($p < 0.001$).

The main kinetic indicator is CI – within admission was $1.99 \pm 0.39 \text{ l/min}\cdot\text{m}^2$, on the 3rd day it was increased to $2.22 \pm 0.31 \text{ l/min}\cdot\text{m}^2$ ($p < 0.02$), on the 7th — to $2.67 \pm 0.33 \text{ l/min}\cdot\text{m}^2$ ($p < 0.001$).

The dynamic of stroke index, cardiac index and ejection fraction is reflected in Table 2. The effect of CHF on the contractile ability of the myocardium during polytrauma is shown in Fig-

Table 1. Stroke index, cardiac index and ejection fraction of group K patients ($M \pm \sigma$)

Indicator	Research stage		
	Admission	3rd day	7th day
SI, ml/m^2	$24,7 \pm 4,8$	$32,8 \pm 5,0 \uparrow$	$39,1 \pm 6,0 \uparrow\ddagger$
EF, %	$53,7 \pm 3,4$	$59,6 \pm 5,2 \uparrow$	$63,3 \pm 6,4 \uparrow\ddagger$
CI, $\text{l/min}\cdot\text{m}^2$	$2,26 \pm 0,35$	$2,73 \pm 0,37 \uparrow$	$3,08 \pm 0,40 \uparrow\ddagger$

Here and beyond: \uparrow — $p < 0,05$ compared to the previous stage
 $\uparrow\ddagger$ — $p < 0,05$ compared to the original level

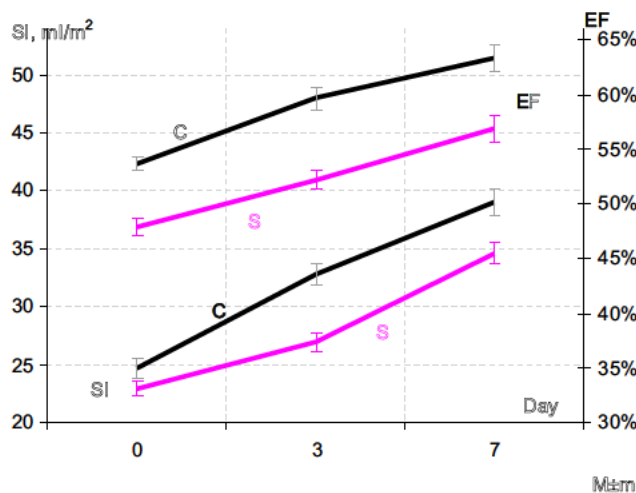


Fig. 1. The effect of CHF on the contractile ability of the myocardium during polytrauma.

ure 1. The effect of CHF on stroke index, cardiac index and ejection fraction during polytrauma is presented in Figure 2.

SI during admission of group E patients was significantly reduced, amounting to $23.4 \pm 2.7 \text{ ml/m}^2$, on the 3rd day it is insignificant, but authentically, increased to $26.1 \pm 1.5 \text{ ml/m}^2$ ($p < 0.01$), and by 7th to $36.8 \pm 2.2 \text{ ml/m}^2$ ($p < 0.01$), only 3 patients ($9.1 \pm 5.0\%$) had SI below 40 ml/m^2 .

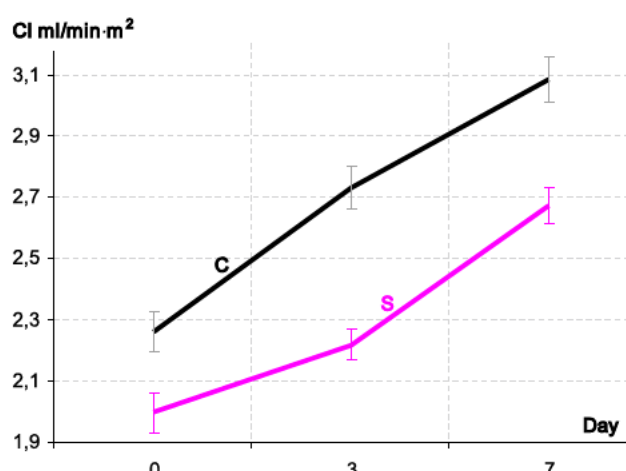


Fig. 2. The effect of CHF on stroke index, cardiac index and ejection fraction during polytrauma.

EF within admission of group E patients was also reduced, being at the level of $47.5 \pm 6.9\%$. On the 3rd day, the EF authentically increased to $52.3 \pm 5.3\%$ ($p < 0.003$), and on the 7th day - to $61.5 \pm 6.4\%$ ($p < 0.001$).

The integral kinetic indicator of CI during admission of group E was at a low level - $2.00 \pm 0.38 \text{ l/min}\cdot\text{m}^2$. By the 3rd day, it was not significantly changed - $2.06 \pm 0.30 \text{ l/min}\cdot\text{m}^2$ ($p > 0.4$), but on the 7th it reached $2.97 \pm 0.32 \text{ l/min}\cdot\text{m}^2$ ($p < 0.001$).

Table 2. Stroke index, cardiac index and ejection fraction of group S patients ($M \pm \sigma$)

Indicator	Research stage		
	Admission	3rd day	7th day
SI, ml/m^2	$22,9 \pm 3,7$	$26,9 \pm 4,7 \uparrow$	$34,6 \pm 5,5 \uparrow\uparrow$
EF, %	$47,9 \pm 4,7$	$52,2 \pm 5,2 \uparrow$	$56,8 \pm 6,9 \uparrow\uparrow$
CI, $\text{l/min}\cdot\text{m}^2$	$1,99 \pm 0,39$	$2,22 \pm 0,31 \uparrow$	$2,67 \pm 0,33 \uparrow\uparrow$

Table 3. Stroke index, cardiac index and ejection fraction of E group patients ($M \pm \sigma$)

Indicator	Research stage		
	Admission	3rd day	7th day
SI, ml/m^2	$23,4 \pm 2,7$	$26,1 \pm 1,5 \uparrow$	$36,8 \pm 2,2 \uparrow\uparrow$
EF, %	$47,5 \pm 6,9$	$52,3 \pm 5,3 \uparrow$	$61,5 \pm 6,4 \uparrow\uparrow$
CI, $\text{l/min}\cdot\text{m}^2$	$2,00 \pm 0,38$	$2,06 \pm 0,30$	$2,97 \pm 0,32 \uparrow\uparrow$

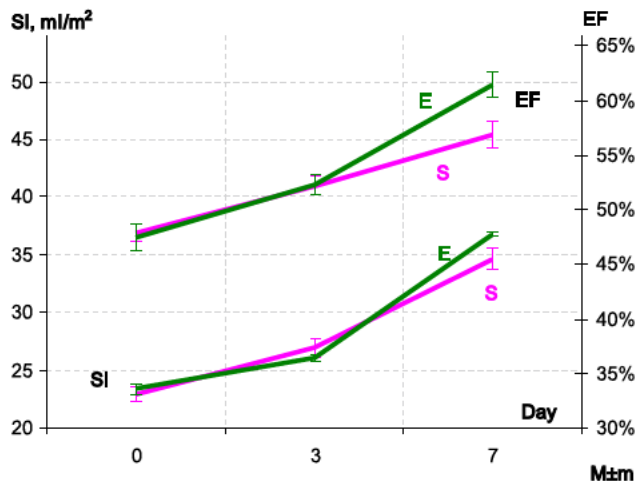


Fig. 3 The impact of EMGPS on the contractile capacity of the myocardium.

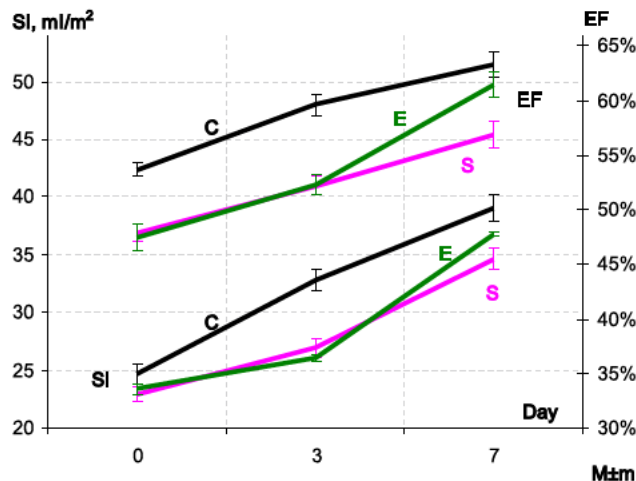


Fig. 4 Comparison of MCA indicators in the surveyed groups.

The dynamic of stroke index, cardiac index and ejection fraction is reflected in Table 3. The impact of EMGPS on the contractile capacity of the myocardium in group E patient is shown in Figure 3. Comparison of myocardial contractility ability (MCA) indicators in the surveyed groups is presented in Figure 4. The authenticity of differences between SI and EF in groups is shown in Table 4.

Discussion

The oxidative stress with activation of the apoptosis mechanisms and cell necrosis plays the leading role in myocardial injury during polytrauma in the absence of myocardial trauma (S V Kozin and others, 2021). Therefore, Ethylmethylhydroxypyridine succinate was chosen by us as a drug with antioxidant activity that reduces oxidative stress. Our results showed an authentically positive effect (EMGPS) on the myocardium. To distinguish chronic myocardial injury from acute at the present stage is not serious difficult due to

the ability to control the markers level of acute myocardial disorder, one of which is troponin I (Theresa A McDonagh, 2021). In spite of the myocardium state, polytrauma leads to a general energy deficiency of the body, including the myocardium, and the myocardium loses the ability to transfer the chemical energy of the substrates into the mechanical energy of contractions at a sufficient rate (Alexander Maitz, 2021). The oxidative stress reduces the antioxidant capacity of cells, including cardiomyocytes (Pengran Liu, 2021). Knowledge of this pathogenesis process justifies the usage of antioxidant drugs, such as EMGPS for polytrauma, optimizing the metabolism of cardiomyocytes and preventing the development of irreversible processes in the myocardium (Jessica E. Tullington, 2021).

Conclusion

The presence of chronic heart failure in polytrauma without acute injury of the myocardium

Table 4. The authenticity of differences between SI and EF in groups

Groups	Stages					
	Admission		3rd day		7th day	
	SI	EF	SI	EF	SI	EF
E/S	0,57	0,8	0,32	0,9	0,03	0,005
C/E	0,18	0,001	0,001	0,001	0,04	0,26
C/S	0,1	0,001	0,001	0,001	0,003	0,001

um aggravates acute hypovolemia, which manifests itself primarily in a lower SI (34.6 ± 5.5 contrary 39.1 ± 6.0 ml/m^2 , $p = 0.004$), lower EF (56.8 ± 6.9 contrary $63.3 \pm 6.4\%$, $p = 0.003$), lower CI (2.67 ± 0.33 contrary 3.08 ± 0.40 $l/min \cdot m^2$, $p = 0.005$). The inclusion of Ethylmethylhydroxypyridine succinate (EMGPS) in the intensive care scheme of patients with chronic heart failure during polytrauma without acute myocardial injury gradually improves MCA. On the 3rd day after patient's admission, a significant impact of EMGPS on the study of mechanics and energy indicators was not observed. But from the 7th day there was an increase in SI on 6.4% (36.8 ± 1.2 contrary 34.6 ± 5.5 ml/m^2 , $p = 0.03$), an increase in EF on 8.3% (61.5 ± 6.4 contrary $56.8 \pm 6.9\%$, $p = 0.005$), CI increased on 11.2% (2.94 ± 0.32 contrary 2.67 ± 0.33 $l/min \cdot m^2$, $p < 0.001$). Thus, the addition of EMGPS to the intensive care scheme to patients with chronic heart failure during polytrauma without acute myocardium injury optimizes blood circulation and its energy efficiency. Ethylmethylhydroxypyridine succinate optimizes the energy efficiency of blood circulation in patients with chronic heart failure

during polytrauma without acute myocardial injury. This action develops slowly, during the week, but is authentically, so the inclusion of Ethylmethylhydroxypyridine succinate in the intensive care scheme of this patient's category is advisable.

Financing

Kharkiv national medical university financing of a set for the determination of cerebral natriuretic propeptide (BNP-fragment), USA.

Conflict of interests

All authors declare no conflicts of interests.

Consent to publication

The author has read and approved the final version of the manuscript. Author has agreed to publish this manuscript.

ORCID ID and AUTHORS CONTRIBUTION

[0000-0002-0633-9801](https://orcid.org/0000-0002-0633-9801) (A, B, C, D, E, F) Lutska Svitlana

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

- Alexander Maitz, Felix Haussner, Sonja Braumuller, Andrea Hoffmann, Ludmila Lupu, Ulrich Wachter, Peter Radermacher, Christian K Braun, Hans-Joachim Wilke, Morten Vogt, Anita Ignatius, Rebecca Halbgebauer, Lucas Bettac, Thomas F E Barth, Markus Huber-Lang, Annette Palmer. Temporal-spatial organ response after blast-induced experimental blunt abdominal trauma. *Faseb J.* 2021 Dec;35(12):e22038. <https://doi.org/10.1096/fj.202100995R>.
- Frederich Mun, Kathy Ringenbath, Blake Baer, Sandeep Pradhan, Kayla Jardine, Vernon M Chinchilli, Michael H Andrae, Henry Boateng. Factors Influencing Geriatric Orthopedic Trauma Mortality. *Injury.* 2022 Jan 5;S0020-1383(22)00010-9. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2022.01.005>.
- Giuseppe M C Rosano, Brenda Moura, Marco Metra, Michael Bohm, Johann Bauersachs, Tuvia Ben Gal, Stamati Adamopoulos, Magdy Abdelhamid, Vasiliki Bistola, Jelena Celutkiene, Ovidiu Chioncel, Dimitrios Farmakis, Roberto Ferrari, Gerasimos Filippatos, Loreena Hill, Ewa A Jankowska, Tiny Jaarsma, Pardeep Jhund, Mitja Lainscak, Yuri Lopatin, Lars H Lund, Davor Milicic, Wilfried Mullens, Fausto Pinto, Piotr Ponikowski, Gianluigi Savarese, Thomas Thum, Maurizio Valterani, Stefan D Anker, Petar M Seferovic, Andrew J S Coats. Patient profiling in heart failure for tailoring medical therapy. A consensus document of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2021 Jun;23(6):872. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2206>
- Jessica E. Tullington, Nathan Blecker. Pelvic Trauma. In: StatPearl (Internrt). Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. 2021 Aug 11. PMID: 32310530 Bookshelf ID: NBK556070
- Michael R. Zemaitis, Jason H. Planas, Muhammad Waseem. Trauma Secondary Survey. In: StatPearls (Internet). Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. 2021 Nov 7. PMID: 28722931 Bookshelf ID: NBK441902
- Nazli Ozcan Yazlamaz, Engin Ozakin, Betul Bastug, Ewah Karakilic, Filiz Baloglu Kaya, Nurdan Acar, Rusengul Koruk. The Flatness Index of Inferior Vena Cava can be an Accurate Predictor for Hypovolemia in Multi-Trauma Patients. *Prehosp Disaster Med.* 2021 Aug; 36 (4):414-420. <https://doi.org/10.1017/S1049023X21000418>
- Pengran Liu, Yaxin Zhang, Binlei Sun, Hui Chen, Jihang Dai, Lianqi Yan. Risk factors for femoral neck fracture in elderly population. *Zhong Nan Da Xue Bao Yi Xue Ban.* 2021 Mar 28;46(3):272-277. <https://doi.org/10.11817/j.issn.1672-7347.2021.190378>

S V Kozin, A A Kravtsov, S V Kravchenko, L I Ivashchenko. Cytoprotective and Antioxidant Effects of Meconic Acid in Model Systems. *Bull Exp Biol Med.* 2021 Sep;171(5):619-622. <https://doi.org/10.1007/s10517-021-05281-6>

Theresa A McDonagh, Marco Metra, Mariana Adamo, Roy S Gardner, Andreas Baumbach, Michael Bohm, Haran Burri, Javed Butler, Jelena Celutkiene, Ovidiu Chioncel, John G F Cleland, Andrew J S Coats, Maria G Crespo-Leiro, Dimitrios Farmakis, Martine Gslard, Stephane Heymans, Arno W Hoes, Tiny Jaarsma, Ewa A Jankowska, Mitja Lainscak, Carolyn S P Lam, Alexander R Lyon, John J V McMurray, Alexandre Mebazaa, Richard Mindham, Claudio Muneretto, Massimo Francesco Piepoli, Susanna Price, Giuseppe M C Rosano, Frank Ruschitzka, Anne Kathrine Skibelund, ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021 Sep 21;42(36):3599-3726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>

Zachary T Sharfman, Afshin Parsikia, Ta'ir N Rocker, Mani D Kahn, Shima C Sokol, Melvin E Stone Jr, John McNelis, Milan K Sen, Apostolos Dimitroulias. Increased morbidity and mortality in elderly patients with lower extremity trauma and associated injuries: A review of 420,066 patients from the national trauma database. *Injury.* 2021 Apr;52(4):757-766. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2020.10.037>

Вплив хронічної серцевої недостатності на ударний індекс та фракцію викиду під час політравми

Луцька Світлана

Кафедра медицини невідкладних станів, анестезіології та інтенсивної терапії Харківського національного медичного університету, Харків, Україна

Анотація: Вивчення впливу серцевої недостатності на перебіг гіповолемії в політравмі при відсутності травматичного ураження міокарда. У дослідженні взяли участь 95 пацієнтів, які були розділені на 3 групи. Перша контрольна група (К), 29 пацієнтів не мали серцевої недостатності. Друга група була стандартною (С), 33 пацієнти страждали хронічною серцевою недостатністю і отримували стандартну терапію згідно з протоколом. Третя група (Е) з 33 пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю, які, крім стандартної терапії по протоколу, додатково отримували Етилметилгідроксипіридину сукцинат. Пацієнти в групах S і E мали рівні критерії включення, а саме основним захворюванням, що призвело до хронічної серцевої недостатності, було артеріальна гіпертензія, яка існувала більше 5 років. У пацієнтів трьох груп травматичної травми міокарда не було. Ударний індекс (УІ) при надходженні групи К склав $24,7 \pm 4,8$ мл/м², на 3-тю добу $32,8 \pm 5,0$ мл/м², ($p < 0,001$), а на 7-у добу — до $39,1 \pm 6,0$ мл/м², ($p < 0,001$). УІ групи С при надходженні був $22,9 \pm 3,7$ мл/м², на 3-тю добу $26,9 \pm 4,7$ мл/м² ($p < 0,001$), а на 7-у добу — $34,6 \pm 5,5$ мл/м² ($p < 0,001$). УІ при надходженні пацієнтів групи Е склав $23,4 \pm 2,7$ мл/м², на 3-тю добу $26,1 \pm 1,5$ мл/м² ($p < 0,01$), а на 7-у — до $36,8 \pm 2,2$ мл/м² ($p < 0,01$). Серцевий індекс (СІ) групи К при надходженні був $2,26 \pm 0,35$ л/хв·м², на 3-тю добу — $2,73 \pm 0,37$ л/хв·м² ($p < 0,001$), а до кінця дослідження — до $3,08 \pm 0,40$ л/хв·м² ($p < 0,001$). СІ групи С при надходженні склав $1,99 \pm 0,39$ л/хв·м², на 3-ю добу — $2,22 \pm 0,31$ л/хв·м² ($p < 0,02$), на 7-у — до $2,67 \pm 0,33$ л/хв·м² ($p < 0,001$). Показник СІ при надходженні в групі Е — $2,0 \pm 0,38$ л/хв·м². На 3-ю добу — $2,06 \pm 0,30$ л/хв·м² ($p > 0,4$), на 7-у досяг $2,97 \pm 0,32$ л/хв·м² ($p < 0,001$). Фракція викиду (ФВ) групи К при надходженні склала $53,7 \pm 3,4$ %. Надалі ФВ достовірно підвищувалася, досягнувши до 3-ї доби $59,6 \pm 5,2$ % ($p < 0,001$) і $63,3 \pm 6,4$ % до 7-ї ($p < 0,01$). ФВ величина при надходженні в групі С склала $47,9 \pm 4,7$ %, на 3-тю добу вона зросла до $52,2 \pm 5,2$ % ($p < 0,001$), а на 7-у — до $56,8 \pm 6,9$ % ($p < 0,001$). ФВ при надходженні хворих групи Е — $47,5 \pm 6,9$ %. На 3-ту добу ФВ достовірно підвищилася до $52,3 \pm 5,3$ % ($p < 0,003$), а на 7-у добу — до $61,5 \pm 6,4$ % ($p < 0,001$). Включення Етилметилгідроксипіридину сукцинату (ЕМГПС) до схеми інтенсивної терапії пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю під час політравми без гострої травми міокарда поступово покращує скоротливу здатність міокарда (СЗМ). На 3-ю добу після надходження пацієнта значного впливу ЕМГПС на вивчення механічних та енергетичних показників не спостерігалось. Але з 7-ої доби спостерігалось зростання ударного індексу (УІ) на $6,4\%$ ($36,8 \pm 1,2$ всупереч $34,6 \pm 5,5$ мл/м², $p = 0,03$), приріст фракції викиду (ФВ) на $8,3\%$ ($61,5 \pm 6,4$ всупереч $56,8 \pm 6,9\%$, $p = 0,005$), серцевий індекс (СІ) збільшився на $11,2\%$ ($2,94 \pm 0,32$ навпаки $2,67 \pm 0,33$ л/хв·м², $p < 0,001$). Таким чином, додавання ЕМГПС до схеми стандартного протоколу пацієнтам з хронічною серцевою недостатністю при політравмі без гострої травми міокарда оптимізує кровообіг і його енергоефективність. Етилметилгідроксипіридин сукцинат оптимізує енергоефективність кровообігу у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю під час політравми без гострої травми міокарда.

Ключові слова: гіпоксія, об'єм крові, поєднана травма, серцевий викид, хвороби серця.

UDC: 616.441-006.6-018-06:616-033.2
[https://doi.org/10.32345/USMYJ.2\(131\).2022.14-22](https://doi.org/10.32345/USMYJ.2(131).2022.14-22)

Received: December 07, 2021

Accepted: April 05, 2022

Clinical Predictors of Minimal Extrathyroid Invasion of Papillary Thyroid Cancer

Lishchynskyi Pavlo¹, Palamarchuk Volodymyr¹, Mazur Oleh¹, Kuts Volodymyr², Zemskov Sergii³, Tovkai Oleksandr⁴, Dronov Olexii⁵

¹ Department of General Surgery №1, Bogomolets National Medical University, researcher of the Department of Endocrine Surgery of Ukrainian Scientific and Practical Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the MOH of Ukraine, Kyiv, Ukraine

² Department of information and computer technologies, National institute of phthisiatry and pulmonology named after F.G. Yanovsky NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

³ Vice-Rector for Research and Innovation, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

⁴ Director of the Ukrainian Scientific and Practical Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the MOH of Ukraine, Kyiv, Ukraine

⁵ Department of General Surgery №1, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Address for correspondence:

Lishchynskyi Pavlo

E-mail: endosurg88@ukr.net

Abstract: *extrathyroidal invasion (ETI) of papillary thyroid cancer (PTC) is a risk factor for locoregional metastasis. The clinical significance of minimal ETI depending on the primary tumor size has not been studied thoroughly. The combination of tumor diameter and minimal ETI can be used as a reliable prognostic factor for persistence of the disease. Given that the identification of the minimal ETI is possible only during the final histopathological study, there is a need to assess the existing preoperative clinical predictors that increase the probability of minimal ETI of PTC. The aim of the study is to assess preoperative clinical predictors that increase the probability of minimal extrathyroidal invasion of papillary thyroid cancer. A retro-prospective single-center study of preoperative clinical predictors that increase the probability of extrathyroidal invasion of thyroid cancer was conducted. Data from 514 patients aged 5 to 81 years were processed. Patients underwent surgery for papillary thyroid cancer for the first time. Scope of the operation: extrafascial thyroidectomy. Central neck dissection. Lymphadenectomy. All patients had clinical signs of low risk of recurrence. The mean age of patients was 44.4 ± 14.5 years. There were 91 men (17.7%) and 423 women (82.3%). Patients were divided into two groups: group 1 with 169 patients with minimal extraorganic invasion aged 5 to 71 years, group 2 with 345 patients without invasion aged 10 to 81 years. The following features were taken into account for the analysis: 1) age of patients; 2) their sex; 3) the size of the dominant tumor. The results were statistically processed using a specialized statistical program StatPlus Pro v.7 (AnalystSoft Inc.) and Epitools statistical calculators (Ausvet, <https://epitools.ausvet.com.au/>). According to the results, both by age (mean age of patients in group 1 - 44.7 ± 14.4 years; mean age of patients in group 2 - 44.3 ± 14.6 years) and by sex (in group 1 – 30 men (17.8%), 139 women*

(82.2%), in group 2 – 61 men (17.7%), 284 women (82.3%), the groups were almost identical, both groups were significantly ($p < 0.01$) dominated by women. The size of the primary tumor in group 1 - 15.0 (10.0; 20.0) mm - was statistically significantly higher ($p < 0.001$) than in the second - 10.0 (7.0; 15.0) mm. Most of patients (71.0%) with invasion had a primary tumor size > 10 mm, while in group 2 there were only 42.6% of such patients. Within the size ranges up to 10 mm, the probability of detection of invasion is 14.0% - 21.6%, while within the size ranges over 10 mm, it may be 41.9% - 50.0%. A tumor size of PTC over 10 mm, with a diagnostic strength of 61.9%, increases the risk of minimal extrathyroidal invasion. The average size of the primary tumor in the group of patients with minimal ETI is 15.0 (10.0; 20.0) mm, which is statistically significantly higher ($p < 0.001$) than the same value in the group of patients without EIT - 10.0 (7.0; 15.0) mm. In patients with a PTC tumor size of less than 10 mm, the probability of minimal ETI ranges from 14.0% to 21.6%, while the probability of minimal ETI in patients with a tumor size over 10 mm ranges from 41.9% to 50.0%. Given that minimal ETI may be one of the factors of increased risk of PTC locoregional metastasis, surgery for PTC patients with a tumor size over 10 mm should be supplemented with central neck dissection, lymphadenectomy. A tumor size of PTC over 10 mm, with a diagnostic strength of 61.9%, increases the risk of minimal extrathyroidal invasion, which is also an argument in favor of central neck dissection, lymphadenectomy during surgery for patients with tumor size over 10 mm. The patients' age and sex cannot be the factors that increase the risk of minimal extrathyroidal invasion of papillary thyroid cancer.

Key words: [papillary thyroid cancer](#), [prognostic factor](#), [metastasis](#), [risk factors](#).

Introduction

Papillary thyroid carcinoma (PTC) is the most common malignancy of a thyroid gland; and although PTC has an excellent prognosis, metastasis to central lymph nodes is a common phenomenon. Studies have shown that metastases to the central lymph node basin are connected with an increased recurrence rate (Huseyin Celik, Ozgur Akgul, et al. 2017).

Extrathyroidal invasion (ETI) is defined as the spread of a primary tumor beyond the thyroid capsule and invasion of surrounding structures (e.g. prethyroid muscle, trachea, larynx, vascular network, esophagus, and recurrent laryngeal nerve). Extrathyroidal dilatation is well recognized as an important adverse prognostic factor and is used in several stage systems, including EORTC (European Organization Research Treatment Cancer), TNM classification, DeGroot et al, AGES (age, grade, ETE and size), AMES (age, metastases, ETE and size), and MACIS (metastases, age, completeness of resection, invasion and size) (Amanda Hu, MD, Jonathan Clark, Richard J. Payne, 2007).

ETI is a risk factor for PTC locoregional metastasis (Lishchynskiy P.O., et al., 2021). At the same time, patients with broad ETI have a higher

risk of recurrence as compared to the patients with minimal ETI or thyroid tissue invasion (Zeming Liu, Yihui Huang, Sichao Chen, 2019).

Although minimal ETI may be a factor of increased risk of recurrence in patients with papillary thyroid cancer (Yin De-Tao. Yu, et al. 2016), however, the increased risk is not high in absolute terms, and in N0 patients the risk of recurrence is within the low-risk category of 3.5%. Minimal ETI has no effect on disease-related mortality and it should not alter the stage of the malignancy (Talia Diker-Cohen, et al. 2018).

It is a common knowledge that tumor size is also an important factor in staging the process according to the TNM classification. Larger tumors are prone to aggressive growth (Wei Sun et al., 2015).

The combination of tumor diameter and minimal ETI can be used as a reliable prognostic factor for persistence and can be easily used in clinical practice for the treatment of PTC patients with low or moderate risk of recurrence or persistence of the disease (Raffaella Forleo, et al. 2021). However, the clinical significance of minimal ETI depending on the primary tumor size has not been studied thoroughly (Lihua Liu et al. 2018).

Moreover, given that the identification of the minimal ETI is possible only during the final histopathological study (Amanda Hu, MD, et al. 2007), there is a need to assess the existing preoperative clinical predictors that increase the probability of minimal ETI of papillary thyroid cancer in adipose tissue.

Aim

To assess preoperative clinical predictors that increase the probability of minimal extraorganic invasion of papillary thyroid cancer.

Methods

A retro-prospective single-center study of preoperative clinical predictors that increase the probability of extraorganic invasion of thyroid cancer was conducted. Data from 514 patients aged 5 to 81 years were processed. Patients underwent surgery for papillary thyroid cancer for the first time. Scope of the operation: extrafacial thyroidectomy. Central neck dissection. Lymphadenectomy. At the preoperative stage, all patients underwent ultrasound of the neck with

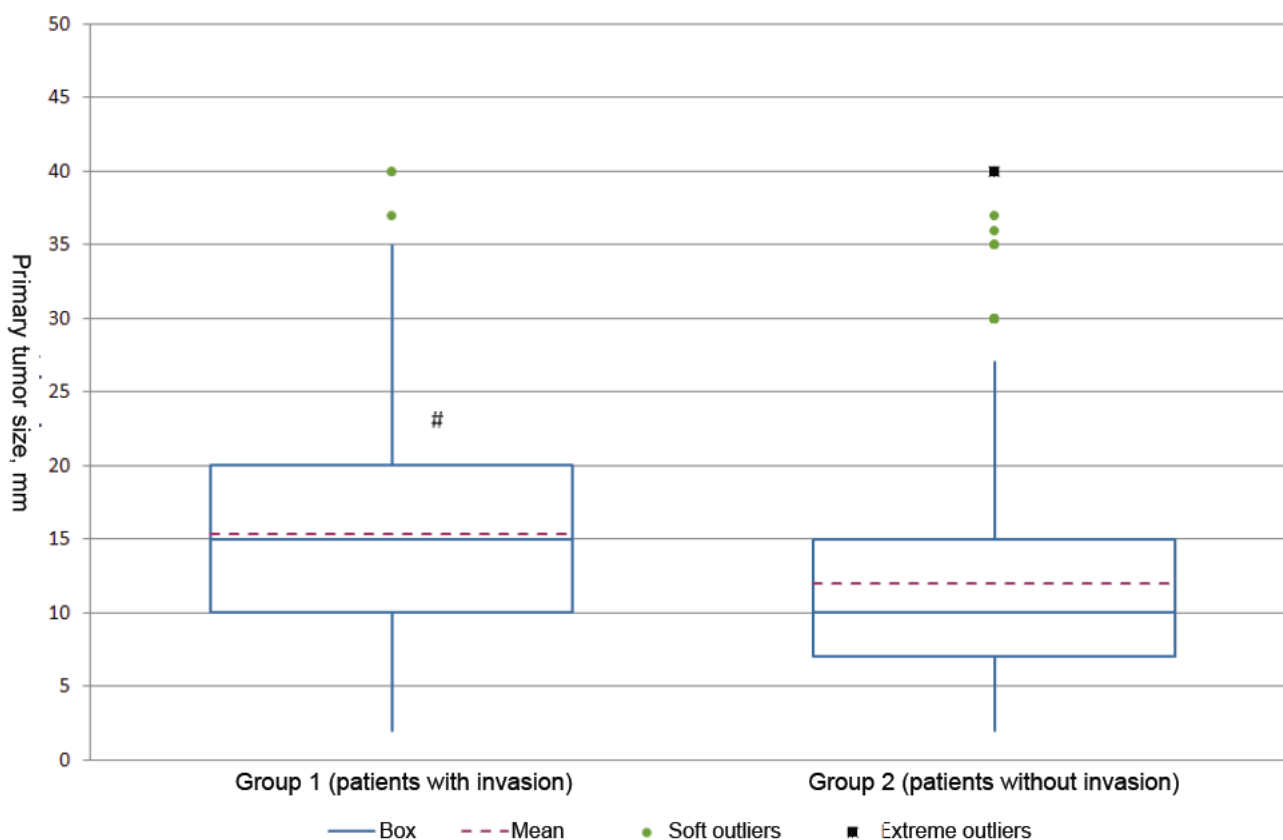
Philips HD 11 XE and a linear probe with a frequency of 3-12 MHz. All patients had clinical signs of low risk of recurrence. The mean age of patients was 44.4 ± 14.5 years. There were 91 men (17.7%) and 423 women (82.3%). Patients were divided into two groups: group 1 with 169 patients with minimal extraorganic invasion aged 5 to 71 years, group 2 with 345 patients without invasion aged 10 to 81 years.

The following features were taken into account for the analysis: 1) age of patients; 2) their sex; 3) the size of the dominant tumor.

The results were statistically processed using a specialized statistical program StatPlus Pro v.7 (AnalystSoft Inc.) and Epitools statistical calculators (Ausvet, <https://epitools.ausvet.com.au/>).

The results of calculations for numerical data series that were subject to the normal law of distribution were presented as mean (M) and standard deviation (SD), in other cases - median (Me) and the first and third quartiles (Q1; Q3). For the operational characteristics obtained from

Fig. 1. Box plot for the 'primary tumor size'.



Note. # – difference between the groups is significant ($p < 0.001$).

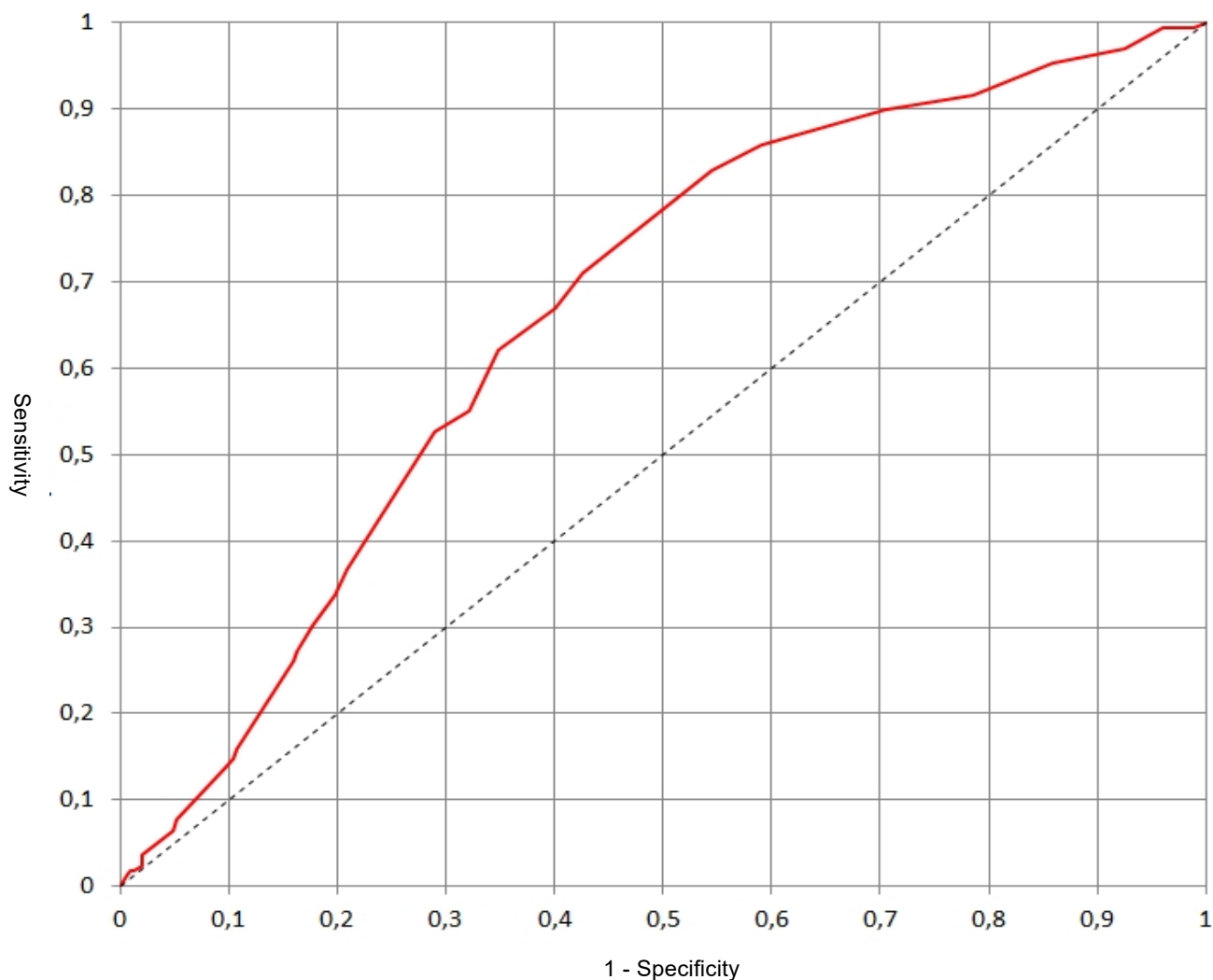


Fig. 2. ROC curve for the 'primary tumor size'.

the ROC analysis, 95% confidence interval (CI) was given.

Student's parametric criterion for independent groups and, in other cases, the non-parametric Mann-Whitney test were used to compare data series that were subject to the normal law of distribution. Particle comparison was performed using Fisher's angular transformation.

When performing ROC analysis, the area under the ROC curve was determined by the D. De-long's method.

Results

According to the study results, both by age (mean age of patients in group 1 - 44.7 ± 14.4 years; mean age of patients in group 2 - 44.3 ± 14.6 years) and by gender (in group 1 - 30 men (17.8%), 139 women (82.2%), in group 2 - 61 men (17.7%), 284 women (82.3%), the groups

were almost identical, both groups were significantly ($p < 0.01$) dominated by women.

The size of the primary tumor in group 1 - 15.0 (10.0; 20.0) mm - was statistically significantly higher ($p < 0.001$) than in group 2 - 10.0 (7.0; 15.0) mm, which is clearly shown on the box plots ('whiskers' were determined by the Tukey method) (Fig. 1).

Availability of such differences encouraged us to conduct an ROC analysis to determine the appropriate cut-off value to decide on the differentiation of these groups of patients. The obtained ROC curve is shown on Fig. 2.

Area under AUC curve = 0.665 (95% CI: 0.617; 0.713), which corresponds to the average quality of the model.

In the case where it is necessary to ensure the best ratio of sensitivity and specificity, which is

determined using the Youden index, which was 0.284 in our study, the cut-off value was > 10 mm (decision rule: $X > T$). So, the sensitivity was 0.710 (95% CI: 0.642; 0.778), and the specificity was 0.574 (95% CI: 0.522; 0.626).

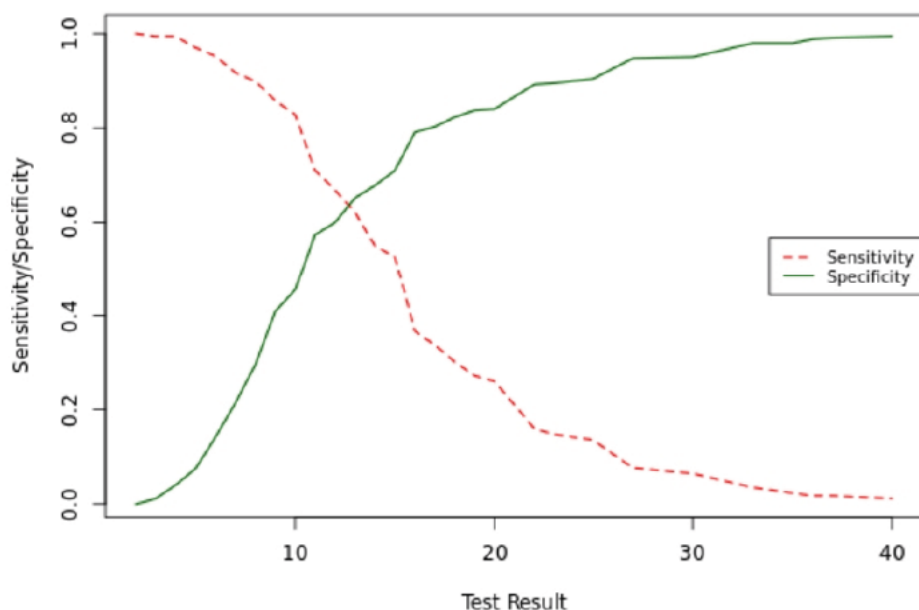


Fig. 3. Sensitivity and specificity graphs.

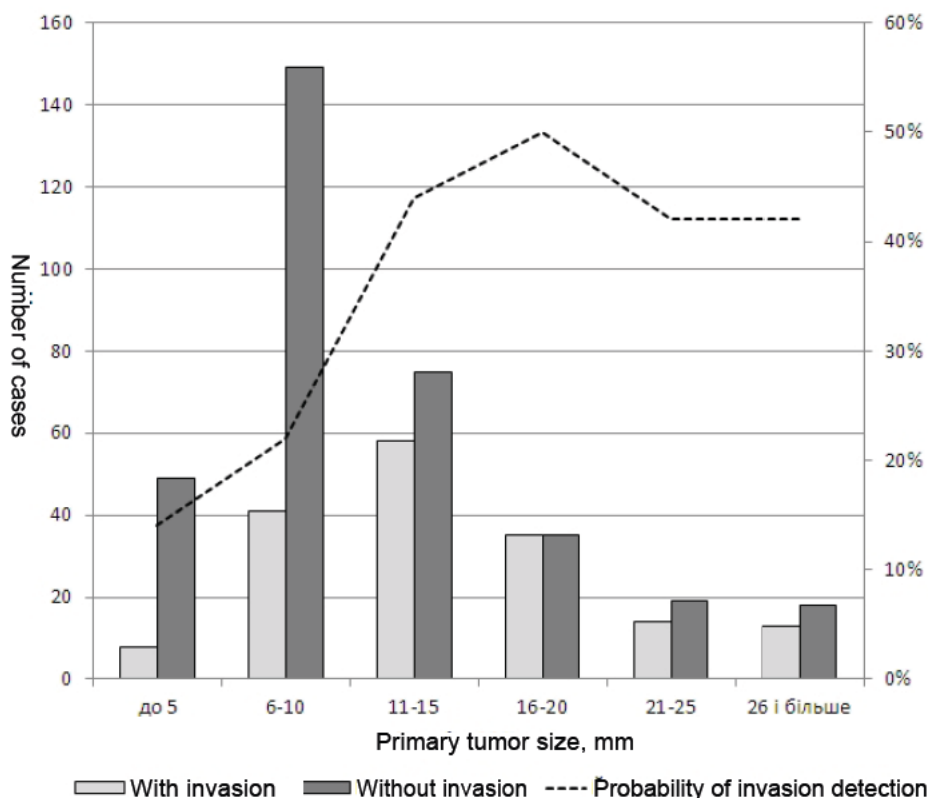


Fig.4. Distribution of incidence of observations in different ranges of tumor sizes in groups of patients and the corresponding probability of invasion.

The greatest proximity of sensitivity and specificity (approximately 0.635), which may serve as another criterion for choosing the cut-off value, is achieved when the primary tumor size is about 12-13 mm as illustrated by graphs on Fig. 3.

With a cut-off value > 12 mm, the sensitivity of 0.621 (95% CI: 0.544; 0.695) and the specificity of 0.652 (95% CI: 0.599; 0.702) are achieved.

It should be noted that the vast majority of patients (71.0%) with invasion had a primary tumor size > 10 mm, while in group 2 there were only 42.6% of such patients.

The incidence of fat invasion averages 0.329 or 32.9% (169 cases out of 514). However, it significantly depends on the primary tumor size, which is well illustrated by the combined diagram in Fig. 4. Within the size ranges up to 10 mm, the probability of detection of invasion is 14.0% - 21.6%, while within the size ranges over 10 mm, it may be 41.9% - 50.0%.

In general, almost half of the patients (48.1 %) in the study groups had a primary tumor size of ≤ 10 mm.

Another criterion in decision-making may be predetermined sensitivity, specificity or other characteristics of the test. For example, choosing cut-off

Cut-off value, mm	Sensitivity	Specificity	Prognostic significance of a positive test result	Prognostic significance of a positive test result	Overall diagnostic strength, %
>8	0,858 (0,796; 0,907)	0,409 (0,356; 0,463)	0,416 (0,390; 0,442)	0,855 (0,799; 0,897)	55,6 (51,2; 60,0)
>9	0,828 (0,763; 0,882)	0,455 (0,402; 0,510)	0,427 (0,398; 0,456)	0,844 (0,792; 0,885)	53,4 (51,2; 62,1)
>10	0,710 (0,635; 0,772)	0,574 (0,520; 0,627)	0,449 (0,411; 0,488)	0,802 (0,758; 0,839)	61,9 (57,5; 66,1)
>11	0,667 (0,592; 0,739)	0,600 (0,546; 0,652)	0,450 (0,409; 0,492)	0,787 (0,746; 0,823)	62,3 (57,9; 66,5)
>12	0,621 (0,544; 0,695)	0,652 (0,599; 0,702)	0,467 (0,421; 0,513)	0,779 (0,741; 0,812)	64,2 (59,9; 68,4)
>13	0,550 (0,472; 0,627)	0,678 (0,626; 0,727)	0,456 (0,406; 0,507)	0,755 (0,720; 0,787)	63,6 (59,3; 67,8)
>14	0,527 (0,449; 0,604)	0,710 (0,659; 0,758)	0,471 (0,417; 0,526)	0,754 (0,720; 0,785)	64,2 (60,7; 69,1)

Table 1. Test performance (with CI of 95%) for some cut-off value

values in the range from 9 to 15 mm, one can vary the test sensitivity from 0.858 to 0.527 when changing the specificity from 0.409 to 0.710 (Table 1).

Discussion

According to our data, minimal extraorganic invasion may be one of the factors of increased risk of locoregional metastasis of papillary thyroid cancer ($p < 0.01$), with a diagnostic strength of 64.8% (Lishchynskyi P.O. et al., 2021).

The sensitivity of preoperative diagnostic imaging methods does not allow us to detect extraorganic invasion of primary tumor of papillary thyroid cancer at the microscopic level (in adipose tissue), therefore we assessed the relation between preoperative characteristics such as the patient's age, sex, the size of the primary tumor with the incidence of minimal extraorganic invasion.

According to the results of the study, both by age and sex, the groups were almost identical. At the same time, the average size of the primary tumor in group 1 was 15.0 (10.0; 20.0) mm, which is statistically significantly higher ($p < 0.001$) as compared to the same indicator in group 2 - 10.0 (7.0; 15.0) mm. When building the ROC curve, the area under AUC curve = 0.665, which corresponds to the average quality of the model. Within the size ranges up to 10 mm, the probability of detection of invasion is 14.0% - 21.6%, while within the size ranges over 10 mm, it may be 41.9% - 50.0%.

Tumor size of papillary thyroid cancer over 10 mm, with the diagnostic strength of 61.9%, in-

creases the risk of minimal extrathyroidal invasion, while tumor size over 12 mm increases the risk of minimal extrathyroidal invasion with the diagnostic strength of 64.2%.

The results of our study are similar to the results obtained by the colleagues from China in the study: "Predictors for central lymph node metastases in CN0 papillary thyroid microcarcinoma (mPTC): A retrospective analysis of 1304 cases", which reported that the presence of metastases in central cervical lymphatic nodes is associated with tumor size (> 0.5 cm), capsular and extrathyroidal invasion (Qiang Zhang, et al. 2019).

Conclusions

The average size of the primary tumor in the group of patients with minimal ETI is 15.0 (10.0; 20.0) mm, which is statistically significantly higher ($p < 0.001$) than the same value in the group of patients without ETI - 10.0 (7.0; 15.0) mm.

In patients with a tumor size of less than 10 mm, the probability of minimal extraorganic invasion ranges from 14.0% to 21.6%, while the probability of minimal ETI in patients with a PTC tumor size over 10 mm ranges from 41.9% to 50.0%.

Given that minimal ETI may be one of the factors of increased risk of locoregional metastasis, surgery for patients with a tumor size over 10 mm should be supplemented with central neck dissection, lymphadenectomy.

A tumor size of PTC over 10 mm, with a diagnostic strength of 61.9%, increases the risk of minimal extrathyroidal invasion, which is also an argument in favor of central neck dissection,

lymphadenectomy during surgery for patients with tumor size over 10 mm.

According to our data, the patients' age and sex cannot be the factors that increase the risk of minimal extraorganic invasion of papillary thyroid cancer.

Financing

This study did not receive external funding.

Conflict of interest

None of the authors received research grants, speaker's fees from any companies and is not a member of commissions.

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

[0000-0003-3586-0468](https://orcid.org/0000-0003-3586-0468) (A, B, C, D) Lishchynskyi Pavlo

[0000-0001-9554-4817](https://orcid.org/0000-0001-9554-4817) (A, C, E) Palamarchuk Volodymyr

[0000-0002-4434-7298](https://orcid.org/0000-0002-4434-7298) (B, C) Kuts Volodymyr

[0000-0002-8540-9192](https://orcid.org/0000-0002-8540-9192) (B) Mazur Oleh

[0000-0002-5039-1324](https://orcid.org/0000-0002-5039-1324) (E,F) Zemskov Sergii

[0000-0002-1329-279X](https://orcid.org/0000-0002-1329-279X) (E,F) Tovkai Oleksandr

[0000-0003-4033-3195](https://orcid.org/0000-0003-4033-3195) (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

Amanda Hu, MD, Jonathan Clark, Richard J. Payne. (2007). Extrathyroidal Extension in Well-Differentiated Thyroid Cancer. Macroscopic vs Microscopic as a Predictor of Outcome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 133(7), 644-649. <https://jamanetwork.com/journals/jamaotolaryngology/fullarticle/484778>

Huseyin Celik, Ozgur Akgul, Baris Dogu Yıldız. (2017) Predictors of central lymph node metastasis in papillary thyroid cancer. *Ann Ital Chir*, 88, 193-197. PMID: 28874622

Lihua Liu, Chan Oh, Jae Hyung Heo, Hee Sung Park. (2018). Clinical significance of extrathyroidal extension according to primary tumor size in papillary thyroid carcinoma. *Eur J Surg Oncol Nov*, 44(11), 1754-1759. doi: [10.1016/j.ejso.2018.05.009](https://doi.org/10.1016/j.ejso.2018.05.009)

Zeming Liu, Yihui Huang, Sichao Chen. (2019). Minimal extrathyroidal extension affects the prognosis of differentiated thyroid cancer: Is there a need for change in the AJCC classification system? *PLoS One*, 14(6), e0218171. doi: [10.1371/journal.pone.0218171](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0218171)

Raffaella Forleo, Giorgio Grani, Marco Alfò. (2021). Minimal Extrathyroidal Extension in Predicting 1-Year Outcomes: A Longitudinal Multicenter Study of Low-to-Intermediate-Risk Papillary Thyroid Carcinoma. *Thyroid*, 19. doi: [10.1089/thy.2021.0248](https://doi.org/10.1089/thy.2021.0248)

Lishchynskyi P.O., Palamarchuk V.O., Zemskov S.V., Tovkai O.A. (2021). Kliniko-morfologichni chynnyky, yaki pidvyschchuiut ryzyk lokorehionarnoho metastazuvannia papiliarnoho raku shchytopodibnoi zalozy. [Clinical and morphological factors that increase the risk of locoregional metastasis of papillary thyroid cancer]. *Klinichna endokrynolohiia ta endokrynna khirurgiia*, 3(75), 7-13. <https://doi.org/10.30978/CEES-2021-3-7>

Talia Diker-Cohen, Dania Hirsch, Ilan Shimon. (2018). Impact of Minimal Extrathyroid Extension in Differentiated Thyroid Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 103(6), 2100–2106. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-00081>

Wei Sun, Xiabin Lan, Hao Zhang, Wenwu Dong. (2015). Risk Factors for Central Lymph Node Metastasis in CN0 Papillary Thyroid Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 10(10), e0139021. doi: [10.1371/journal.pone.0139021](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0139021)

Yin, De-Tao; Yu, Kun; Lu, Run-Qing. (2016). Prognostic impact of minimal extrathyroidal extension in papillary thyroid carcinoma. *Medicine*, 95(52), e5794 doi: 10.1097/MD.0000000000005794

Qiang Zhang, Zhengmin Wang, Xianying Meng. (2019). Predictors for central lymph node metastases in CN0 papillary thyroid microcarcinoma (mPTC): A retrospective analysis of 1304 cases. *Asian J Surg*, 42(4), 571-576. doi: [10.1016/j.asjsur.2018.08.013](https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2018.08.013)

Клінічні предиктори мінімальної екстратиреоїдної інвазії папілярного раку щитоподібної залози у жирову клітковину

Ліщинський Павло¹, Паламарчук Володимир¹, Мазур Олег¹, Куц Володимир², Земсков Сергій³, Товкай Олександр⁴, Дронов Олексій⁵

¹ Відділ ендокринної хірургії УНПЦЕХ ТЕОіТ, Київ, Україна

² Відділ інформаційно-комп'ютерних технологій НІФП ім. Ф.Г. Яновського НАМНУ, Київ, Україна

³ Проректор з наукової роботи та інновацій Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, Київ, Україна

⁴ Директор УНПЦЕХ ТЕОіТ, Київ, Україна

⁵ Кафедра загальної хірургії №1 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, Київ, Україна

Address for correspondence:

Lishchynskyi Pavlo

E-mail: endosurg88@ukr.net

Анотація: Екстратиреоїдна інвазія (ЕТІ) папілярного раку щитоподібної залози (ПРЩЗ) є фактором ризику локорегіонарного метастазування. Клінічне значення мінімальної ЕТІ залежно від розміру первинної пухлини не було добре вивчено. Комбінація діаметра пухлини та мінімальної ЕТІ, може бути використана як надійний прогностичний фактор для персистенції захворювання. Враховуючи те, що виявлення мінімальної ЕТІ можливе лише під час остаточного патогістологічного дослідження, виникає необхідність оцінки наявних доопераційних клінічних предикторів, які підвищують ймовірність мінімальної ЕТІ ПРЩЗ. Оцінити доопераційні клінічні предиктори, які підвищують ймовірність мінімальної екстраорганної інвазії папілярного раку щитоподібної залози. Проведено ретро-проспективне моноцентрове, дослідження передопераційних клінічних предикторів, що підвищують ймовірність екстраорганної інвазії раку щитоподібної залози. Опрацьовано дані 514 пацієнтів у віці від 5 до 81 років. Хворі вперше прооперовані з приводу папілярного раку щитоподібної залози. Обсяг операції: екстрафасціальна тиреоїдектомія. Центральна дисекція шиї. Лімфаденектомія. Всі хворі мали клінічні ознаки низького ризику рецидиву захворювання. Середній вік пацієнтів становив $44,4 \pm 14,5$ років. Чоловіків – 91 (17,7 %), жінок – 423 (82,3 %). Пацієнти були розподілені на дві групи: 1 група – 169 хворих з мінімальною екстраорганною інвазією у віці від 5 до 71 років. (; 2 група – 345 хворих без інвазії у віці від 10 до 81 року Для проведення аналізу враховувались такі ознаки: 1) вік; 2) стать; 3) розмір доміантної пухлини. Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали за допомогою спеціалізованої статистичної програми StatPlus Pro v.7 (AnalystSoft Inc.) та статистичних калькуляторів EpiTools (Ausvet, <https://epitools.ausvet.com.au/>). За результатами дослідження, як за віком (середній вік пацієнтів 1 групи – $44,7 \pm 14,4$ років; середній вік пацієнтів 2 групи – $44,3 \pm 14,6$ років), так і за гендерною ознакою (у 1 групі чоловіків – 30 (17,8 %), жінок – 139 (82,2 %); у 2 групі чоловіків – 61 (17,7 %), жінок – 284 (82,3 %), групи були практично тотожні. В обох групах достовірно ($p < 0,01$) переважали жінки. Розміри первинної пухлини у 1-й групі – 15,0 (10,0; 20,0) мм – були статистично значущо вищі ($p < 0,001$), ніж у другій – 10,0 (7,0; 15,0) мм. Переважна більшість хворих (71,0 %) з інвазією мали розміри первинної пухлини > 10 мм, натомість у групі 2 таких хворих було лише 42,6 %. У діапазонах розмірів до 10 мм, ймовірність виявлення інвазії становить від 14,0 % до 21,6 %, натомість у діапазонах розмірів більших за 10 мм, вона коливається у межах від 41,9 % до

50,0 %. Розмір пухлини ПРЩЗ більше 10 мм, з діагностичною ефективністю 61,9%, підвищує ризик мінімальної екстратиреоїдної інвазії. Середній розмір первинної пухлини у групі пацієнтів з мінімальною ЕТІ – 15,0 (10,0; 20,0) мм, що статистично значуще вище ($p < 0,001$) за цей показник у групі пацієнтів без ЕТІ – 10,0 (7,0; 15,0) мм. У пацієнтів з розміром пухлини ПРЩЗ меншою за 10 мм, ймовірність виявлення мінімальної ЕТІ становить від 14,0% до 21,6%, натомість ймовірність виявлення мінімальної ЕТІ у пацієнтів з пухлиною ПРЩЗ більшою за 10 мм, складає від 41,9% до 50,0%. Враховуючи те, що мінімальна ЕТІ може слугувати одним із факторів підвищеного ризику локорегіонального метастазування ПРЩЗ, пацієнтам, з розміром пухлини ПРЩЗ більше 10 мм, оперативне втручання слід доповнювати центральною дисекцією ший, лімфаденектомією. Розмір пухлини ПРЩЗ більше 10 мм, з діагностичною ефективністю 61,9%, підвищує ризик мінімальної екстратиреоїдної інвазії, що також є аргументом на користь виконання центральної дисекції ший, лімфаденектомії під час оперативного втручання для пацієнтів з розміром пухлини більше 10 мм. Вік і стать хворих не можуть слугувати факторами, що підвищують ризик мінімальної екстраорганної інвазії папілярного раку щитоподібної залози.

Ключові слова: папілярний рак щитоподібної залози, фактори ризику, метастази, прогностичний фактор.

UDC: 616.831-001.34-07:796.966.071.2
[https://doi.org/10.32345/USMYJ.2\(131\).2022.23-31](https://doi.org/10.32345/USMYJ.2(131).2022.23-31)

Received: January 21, 2022

Accepted: April 17, 2022

Ранні діагностичні показники повернення до тренувально-змагальної діяльності у хокеїстів після черепно-мозкових травм

Секретний Володимир¹, Неханевич Олег²

¹ ДУ «Український медичний центр спортивної медицини Міністерства молоді та спорту України», Київ, Україна

² Дніпровський державний медичний університет, Дніпро, Україна

Address for correspondence:

Volodymyr Sekretnyi

E-mail: dr.sekretnyi@gmail.com

Анотація: В дослідженні приймали участь 30 професійних гравців у хокей з шайбою у віці від 17 до 30 років (середній вік склав $22,7 \pm 0,8$) із струсом головного мозку у спорті. Спортсменам у день отримання струсу головного мозку у спорті призначали фізичний та когнітивний спокій. На наступний день спортсмени проходили огляд в об'ємі: соматоскопія та соматометрія, оцінку тонуусу вегетативної нервової системи, оцінку варіабельності серцевого ритму, оцінку відхилень балансу (BESS тест). Buffalo concussion treadmill test, який є найбільш вживаним тестом з дозованим фізичним навантаженням, що встановлює порогову частоту серцевих скорочень проводили на 3 день та 4 день. Результати проведеного дослідження показали зв'язок між струсом головного мозку у спорті та змінами вегетативної регуляції у бік переважання симпатикотонії. Крім того, було показано динаміку стану вегетативної рівноваги протягом раннього періоду відновлення після струсу головного мозку. Також вдалося встановити покращення рухових функцій після струсу головного мозку у динаміці з 1 візиту по 4. Проте, не дивлячись на існуючі рекомендації щодо початку ранньої активної реабілітації на третій день після струсу, не врахування стану вегетативної регуляції може призвести до фізичного перенапруження регулюючих систем. Це потребує врахування стану вегетативної регуляції під час планування та виконання як реабілітаційних, так й спортивних навантажень у хокеїстів після струсу головного мозку у спорті.

Ключові слова: дисфункція вегетативної нервової системи, струс головного мозку, хокей з шайбою, неврологічна реабілітація, черепно-мозкова травма.

Вступ

Згідно зібраних Міжнародною федерацією хокею з шайбою (ІНФ) статистичних даних в період між 2006-2015 роками під час 169 турнірів Чемпіонатів світу та Олімпійських ігор 10% усіх отриманих травм гравцями у хокей з шайбою були струси головного мозку у спорті (СМС), зокрема, було зафіксовано 160 ви-

падків за 3293 гри (Tuominen M et al, 2016). Існують науково обґрунтовані дані, що навіть при м'яких ушкодженнях, які відбуваються при СМС, реєструються ранні та пізні стійкі мозкові розлади. За визначенням стійка пост-струсова симптоматика (СПС) – це симптоми, які зберігаються більше 2 тижнів у дорослих або більше 1 місяця у підлітків після СМС

(McCrorry P et al, 2017). Вважається, що одним з основних патофізіологічних механізмів розвитку СПС після СМС є дисфункція вегетативної нервової системи (ВНС) (Leddy J et al, 2018). Зниження толерантності до фізичних навантажень, яку демонструють спортсмени після СМС, може бути пов'язана з патологічною регуляцією ВНС мозкового кровотоку (La Fountaine et al, 2009). Ряд авторів виявили порушення регуляції діяльності серцево-судинної системи (ССС) з боку ВНС протягом перших 72 годин після СМС у більш, ніж 80% спортсменів (Bishop S. et al, 2017; Dobson JL et al, 2017). Крім того, у таких спортсменів виявляються порушення рівноваги та нерво-м'язового контролю постави за рахунок порушення регуляції сенсомоторних процесів як у статичній, так і в динамічній діяльності (Murray N et al, 2014).

Одними з найбільш принципових при СМС є питання своєчасного призначення оптимальних реабілітаційних заходів. У заяві Міжнародного консенсусу щодо струсів головного мозку у спорті, опублікованій у 2017 році, наголошується на недостатності доказів того, що призначення лише повноцінного відпочинку є достатнім для одужання після струсів головного мозку у спорті (СМС) (McCrorry P et al, 2017). Результати останніх досліджень дозволяють припустити, що своєчасно призначені в оптимальній дозі фізичні вправи пришвидшують відновлення після СМС та знижують ризик розвитку СПС (Wilson J. C et al, 2020; Leddy JJ et al 2019). Також є дослідження, що доводять ефективність застосування терапевтичних вправ щодо профілактики розвитку віддалених наслідків, зокрема, розвитку когнітивних порушень та ризику деменції у спортсменів, асоційованих з СМС (Ahlskog JE et al, 2011). Окрім того, деякі дані свідчать про те, що активні стратегії лікування можуть бути корисними для спортсменів, які звикли бути активними і є вмотивованими повернутися якнайшвидше до занять спортом (Gagnon I et al, 2010).

Розповсюдженість та можливі стійкі наслідки СМС спонукали світову наукову спільноту на проведення у 2016 році в Берліні 5 Міжнародної конференції по струсам у спорті,

за результатами роботи якої було розроблено механізм ведення спортсмена з моменту отримання струсу до його повернення до тренувально-змагальної діяльності (протокол SCAT 5) (McCrorry P et al, 2017). Проте, не дивлячись на існування протоколу SCAT 5, консенсусу серед спеціалістів щодо ведення спортсменів після СМС немає. Особливу складність під час реабілітації спортсменів після СМС викликають проблеми, пов'язані з визначенням термінів початку застосування, змісту та дозуванням фізичних навантажень. Розбіжність поглядів при вирішенні цих завдань пов'язана з необхідністю спортсменів в найбільш ранні терміни відновити не тільки свою побутову, але й спортивну діяльність, що є впливовим фактором на застосування форсованих методик відновлення без врахування тонких порушень механізмів регуляції, зокрема діяльності ВНС. Поодинокі наукові роботи доводять ефективність застосування аеробних вправ після СМС, в зв'язку з тим, що саме вони покращують функцію ВНС, при цьому терапевтичним є призначення аеробних вправ на допороговому рівні інтенсивності (Leddy J et al, 2018). У більшості досліджень використовуються розрахункові дозування вправ від низької до помірної інтенсивності (за відсотком від розрахункової максимальної частоти серцевих скорочень (ЧСС) (McGeown JP et al, 2018; Rytter NM et al, 2019)

Таким чином, актуальним є розробка та наукове обґрунтування критеріїв для своєчасного та оптимального призначення засобів реабілітації у спортсменів після СМС.

Мета

Встановити ранні критерії відновлення регуляції вегетативної нервової системи у хокеїстів після струсу головного мозку.

Методи

В дослідженні приймали участь 30 професійних гравців у хокей з шайбою у віці від 17 до 30 років (середній вік склав $22,7 \pm 0,8$ із СМС). Усі спортсмени перебували на диспансерному обліку в закладах системи надання лікарсько-фізкультурної допомоги України та проходили поглиблений медичний огляд (далі – ПМО) протягом останніх 6 місяців. Згідно даних ПМО, що були внесені до лі-

карсько-контрольних карт диспансерного нагляду спортсмена (форма № 062/о), жоден з спортсменів, включених у дослідження, не мав супутньої неврологічної патології. Всі спортсмени підписали інформовані згоди на участь у дослідженні.

Критеріями виключення в дослідження були: струс головного мозку не пов'язаний із тренувально-змагальною діяльністю, тяжкість травми за шкалою Глазго – середня або тяжка, відсутність допуску лікаря зі спортивної медицини, отриманого у закладах системи надання лікарської допомоги в Україні терміном не більше 6 міс, супутня неврологічна патологія, наявність травм нижніх кінцівок та відмова у підписанні інформованої згоди пацієнта.

Спортсменам у день отримання СМС призначали фізичний та когнітивний спокій. На наступний день спортсмени проходили огляд в об'ємі: соматоскопія та соматометрія, оцінку тонуусу ВНС, оцінку варіабельності серцевого ритму (BCP), оцінку відхилень балансу (BESS тест).

Під час проведення соматоскопії та соматометрії визначали зріст та вагу тіла, розраховували та оцінювали індекс маси тіла (ІМТ). Оцінка тонуусу ВНС включала в себе пробу на дермографізм, розрахунок індексу Кердо (ІК) та ортостатичну пробу.

Для оцінки порушень рівноваги застосовували систему оцінки помилок баланс (BESS тест), яка була розроблена дослідниками та клініцистами в дослідницькій лабораторії спортивної медицини Університету Північної Кароліни (NC 27599-8700) як об'єктивний тест для оцінки спортсменів із СМС ([Azad A et al, 2017](#)). Цей тест використовується як інструмент фізичного обстеження, який допомагає диференціювати СМС, особливо протягом перших кількох днів після травми ([Teel Elizabeth F et al, 2017](#)). BESS тестування включало обстеження на 2 видах поверхні: твердій (підлозі) та м'якій (на спеціальній поверхні з поролону). На кожному з видів поверхні пацієнту рекомендували пройти тестування у 3 позиціях: позиція «дві ноги поряд», позиція «одна нога» («домінуюча нога» зігнута у колінному суглобі), та позиція «тандем» («до-

мінуюча нога» попереду, п'яткою до «не домінуючої ноги»). Кожне з 6 тестувань триває 20 секунд та оцінюється шляхом підрахунку помилок або відхилень від належної позиції. Максимальна загальна кількість помилок для одного положення становить 10. Підраховані бали порівнювали зі стандартизованою шкалою та в динаміці реабілітаційного періоду з метою оцінки відновлення спортсмена після СМС.

Для аналізу ВСР проводили реєстрацію електричної активності серця методом електрокардіографії у другому стандартному відведенні протягом 5 хвилин у стані відносно фізіологічного спокою з використанням 12-канального електрокардіографа “Heart Screen 112” (“УкрТелеМед”, Україна). Обчислення ВСР проводили за допомогою кардіоінтервалографії. Досліджували наступні статистичні показники ВСР: SDNN (мс) – стандартне відхилення від середньої тривалості всіх кардіоінтервалів, характеризує ВСР в цілому за період запису і залежить від впливу як симпатичного, так і парасимпатичного відділів ВНС, а також розраховували індекс вегетативної рівноваги (ІВР) – інтегральний вторинний показник, який вказує на співвідношення активності симпатичного та парасимпатичного відділів ВНС. Спектральний аналіз ВСР включав наступні показники: HF (High Frequency) – високочастотний діапазон ВСР, який пов'язаний із дихальними рухами та характеризує парасимпатичний тонус ВНС, LF (Low Frequency) – низькочастотний діапазон ВСР, який характеризує симпатичний тонус ВНС. Крім того, розраховували індекс напруги регуляторних систем (ІН).

Оцінка толерантності до фізичного навантаження після СМС є більш об'єктивним та фізіологічно обумовленим стандартом, з допомогою якого клініцисти можуть діагностувати та оцінювати відновлення краще, ніж лише на основі клінічної симптоматики у стані спокою ([Leddy JJ, Willer B., 2013](#)). Для цього використовували Buffalo concussion treadmill test (BCTT), який є найбільш вживаним тестом з дозованим фізичним навантаженням, що встановлює порогову ЧСС, при якій після СМС відбувається загострення симптомів, спричи-

нених фізичними вправами, і відповідно дає можливість дозувати програму фізичної терапії (Leddy JJ et al, 2018). Тестування проводили на 3 день та 4 день, так як повернення до фізичних навантажень у протоколі SCAT 5 рекомендуються не раніше третьої доби з моменту отримання травми. Реєстрація ЧСС під час проведення ВСТТ на 3 та 4 день проводилось з допомогою монітору ЧСС Polar S/N: C802L110666683 (Polar, Фінляндія). Перед початком тестування спортсменам демонстрували шкали Борга та Лікерта, визначили бали спокою та пояснювали, що оцінка напруженості (складності виконання) навантаження та вираженості симптомів буде визначатись щохвилини під час проведення тестування. Шкала Борга – це міра сприйнятого фізичного навантаження, що оцінювалась чисельною шкалою (від 6-20) та дескрипторами (Ellis Michael J. et al, 2016). Шкала Лікерта є мірою вираженості симптомів («наскільки добре/погано клінічні симптоми впливають на стан спортсмена?»), яка також має чисельну шкалу (від 1-10) та дескриптори (Jebb Andrew T. et al., 2018). Суб'єктивні бали та ЧСС вносили до протоколу. Цю процедуру повторювали щохвилини, а нахил бігової доріжки збільшується зі швидкістю 1 градус/хвилину. Як тільки бігова доріжка досягне максимального нахилу в 15 градусів, то швидкість збільшується на 0,65 км/год щохвилини, а нахил не змінюється. Тест припинявся у випадку загострення симптомів (збільшення більш ніж на 3 бали за шкалою Лікерта в порівнянні з оцінкою у стані спокою, додавання декількох нових симптомів або помітне збільшення вираженості симптомів, що призводить до утруднення продовження тесту). Після завершення ВСТТ спортсменам призначали програми фізичних вправ виходячи з 80% максимального ЧСС, досягнутого без загострення симптомів.

Дослідження проводилося згідно з принципами Гельсінської декларації Світової медичної асоціації «Етичні засади медичних досліджень, що стосуються людських суб'єктів» (змінена в жовтні 2013 року). Дозвіл на проведення досліджень отримано Комітетом з етики Дніпровського державного медичного університету. Дана робота виконувалась у від-

повідності з планом науково-дослідної теми «Медико-педагогічне забезпечення фізичної реабілітації, спортивних та оздоровчих тренувань» (№ державної реєстрації 0116U004468, 2017-2021 рр.) кафедри фізичної реабілітації, спортивної медицини та валеології Дніпровського державного медичного університету.

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали за допомогою пакету ліцензійних прикладних програм STATISTICA (6.1, серійний номер AGAR909E415822FA). Відповідність результатів нормальному розподілу визначали за W-критерієм Шапіро-Уїлка. Дані представлено у вигляді середньоарифметичного та середньої помилки середньоарифметичної величини $M \pm m$. Визначення статистичної значимості між вибірками за умови нормального розподілу даних проводили з урахуванням t-критерію Стьюдента для незалежних вибірок. Для порівняння динаміки результатів впродовж дослідження використовували парний критерій Вілкоксона для залежних вибірок. Для дослідження впливу фактору проводили однофакторний дисперсійний аналіз ANOVA. Пороговим рівнем статистичної значимості результатів вважали $p < 0,05$.

Результати

Під час планування реабілітаційних та тренувальних навантажень фізичних навантажень після СМС важливим є врахування стану ВНС. Важливо зазначити, що всі хокеїсти, що прийняли участь у дослідженні, були професійними спортсменами з багаторічним тенуально-змагальним стажем, для яких характерною є адаптаційна перевага тонузу парасимпатичного відділу ВНС. Дослідивши динаміку вегетативного тонузу за клінічними показниками (ІК), було встановлено, що у перший день після СМС у всіх спортсменів спостерігалась симпатикотонія. На другий день лише у 3 спортсменів (10,0 %) було встановлено нормотонію, а у 27 (90,0 %) залишалась симпатикотонія. Важливим є оцінка стану ВНС на 3 день, в зв'язку з тим, що згідно з протоколом SCAT 5 саме в цей день вже призначаються тренувальні навантаження. Під час третього візиту лише у 9 учасників (30,0%) спостерігалась нормотонія, а у 21

№	Показник	Середнє	Мінімальне	Максимальне	SD	m
1.	ІК 1	-15,5	-20,4	-11,5	2,3	0,4
2.	ІК 2	-14,0	-18,5	-9,7	2,3	0,4
3.	ІК 3	-12,3	-17,5	-8,6	2,3	0,4
4.	ІК 4	-10,1*	-16,5	-5,8	2,5	0,5

Примітки: * – $p < 0,05$ статистично значима різниця у порівнянні з початковим рівнем; m – середня помилка середньоарифметичної величини; SD – середньоквадратичне відхилення; ІК 1-4 – значення індексу Кердо на 1-4 візитах, відповідно.

Таблиця 1. Динаміка індексу Кердо в процесі відновлення (n=30)

(70,0 %) залишалась симпатикотонія. Протягом подальшого дослідження, на 4 день відновлення, зафіксовано, що у більшості (18 спортсменів (60,0 %) спостерігалась нормотонія, а у 12 (40,0 %) – симпатикотонія. Динаміку показнику ІК наведено у табл. 1.

Для підтвердження та об'єктивізації характерних змін ВНС після СМС було застосовано інструментальну діагностику, а саме дослідження ВСР. Під час першого візиту в усіх спортсменів за показником SDNN спостерігалась симпатикотонія (табл. 2); під час другого візиту у 2 спортсменів (6,7 %) була нормотонія, а у 28 (93,3 %) залишалась симпатикотонія; на третьому візиті лише у третини спортсменів – 10 (33,3 %) спостерігалась нормотонія, а у 19 (63,3%) залишалась симпатикотонія. Під час четвертого візиту у більшості спортсменів – 18 осіб (60,0 %) була нормотонія, а симпатикотонія зберігалась у 6 осіб (20,0 %). Важливо зазначити, що за показником SDNN парасимпатикотонія на 3-й візит спостерігалась у 1 спортсмена (3,3 %), а на 4 візит у 6 спортсменів (20,0 %).

За даними табл. 2 характерним підтвердженням змін вегетативної регуляції була динаміка показника ІВР. Під час трьох перших візитів у всіх спортсменів спостерігалась симпатикотонія. Лише на четвертий день у 10 спортсменів (33,3 %) було встановлено нормотонію, а у решти – 20 (66,7 %) залишалась симпатикотонія.

Зрушення в сторону симпатикотонії загального спектру SDNN та ІВР відбувалось за рахунок збільшення потужності хвиль низькочастотного спектру (LF) та зменшення високочастотної складової (HF). Динаміка показників LF та HF наведена у табл. 3.

Результуючою таких зрушень стало порушення процесів регуляції та напруження регуляторних систем за показником індексу напруги регуляторних систем за даними ВСР (табл. 4). Так, під час першого візиту нормальна адаптація відмічалась у 11 (36,7 %) спортсменів, напруження механізмів адаптації – у 19 (63,3 %); протягом другого візиту нормальна адаптація була у 20 (66,7 %), а напруження механізмів адаптації у 10 (33,3 %) спортсменів;

Таблиця 2. Динаміка показників ВСР в процесі відновлення хокеїстів після СМС (n=30)

№	Показник	Середнє	Мінімальне	Максимальне	SD	m
1.	SDNN 1	47,9	37,1	57,6	4,4	0,8
2.	SDNN 2	51,5	44,6	60,1	3,9	0,7
3.	SDNN 3	54,4	48,5	64,1	3,6	0,7
4.	SDNN 4	59,9*	53,1	75,4	5,1	0,9
5.	ІВР 1	35,7	28,7	47,5	4,6	0,8
6.	ІВР 2	40,3	31,4	51,2	5,0	0,9
7.	ІВР 3	46,3	37,8	55,3	5,3	1,0
8.	ІВР 4	52,2*	40,1	64,0	6,2	1,1

Примітки: * – $p < 0,05$ у порівнянні з початковим рівнем; SDNN 1-4 – показник SDNN під час 1-4 візитів, відповідно; ІВР 1-4 – показник індексу вегетативної рівноваги під час 1-4 візитів, відповідно.

№	Показник	Середнє	Мінімальне	Максимальне	SD	m
1.	LF 1	1260,1	1078,0	1564,0	128,2	23,4
2.	LF 2	1158,0	967,0	1432,0	117,0	21,4
3.	LF 3	1062,5	897,0	1289,0	98,2	17,9
4.	LF 4	972,4*	867,0	1150,0	63,3	11,6
5.	HF 1	352,4	312,0	389,0	21,2	3,9
6.	HF 2	372,4	329,0	395,0	18,3	3,4
7.	HF 3	391,4	290,0	434,0	24,6	4,6
8.	HF 4	415,2*	389,0	453,0	16,3	3,0

Примітки: * – $p < 0,05$ у порівнянні з початковим рівнем; LF 1-4 – показник низькочастотного спектру хвиль під час 1-4 візитів, відповідно; HF 1-4 – показник високочастотного спектру хвиль під час 1-4 візитів, відповідно.

Таблиця 3. Динаміка показників спектрального аналізу ВСР в процесі відновлення хокеїстів після СМС (n=30)

№	Показник	Середнє	Мінімальне	Максимальне	SD	m
1.	ІН 1	205,0	164,0	267,0	26,0	4,7
2.	ІН 2	183,6	147,0	213,0	17,0	3,1
3.	ІН 3	170,0	142,0	201,0	15,2	2,8
4.	ІН 4	153,9*	132,0	198,0	15,7	2,9

Примітки: * - $p < 0,05$ у порівнянні з початковим рівнем; ІН 1-4 – індекс напруги регуляторних систем протягом 1-4 візитів, відповідно.

Таблиця 4. Рівень та динаміка індексу напруги регуляторних систем в процесі відновлення хокеїстів після СМС (n=30)

№	Показник	Середнє	Мінімальне	Максимальне	SD	m
1.	ТП 1	3,07	2,00	4,00	0,78	0,14
2.	ТП 2	2,60	2,00	3,00	0,50	0,09
3.	ТП 3	2,43	2,00	3,00	0,50	0,09
4.	ТП 4	2,20*	1,00	3,00	0,55	0,10
5.	МП 1	7,73	5,00	9,00	0,98	0,18
6.	МП 2	7,13	5,00	9,00	0,94	0,17
7.	МП 3	6,80	5,00	8,00	0,76	0,14
8.	МП 4	6,70*	5,00	8,00	0,75	0,14
9.	Загальна 1	10,8	8,00	13,0	1,45	10,8
10.	Загальна 2	9,73	8,00	12,0	1,08	9,73
11.	Загальна 3	9,23	7,00	11,0	1,04	9,23
12.	Загальна 4	8,90*	7,00	11,0	0,99	8,90

Примітка. * - $p < 0,05$ у порівнянні з початковим рівнем; ТП 1-4, МП 1-4 та загальна 1-4 – тестування на твердій, м'якій поверхнях та загальна оцінка під час 1-4 візитів, відповідно.

Таблиця 5. Показники рівноваги хокеїстів в динаміці відновлення після СМС (n=30)

третій візит підтвердив, що у 4 (13,3 %) хокеїстів адаптація залишилась на рівні напруження.

Важливо зазначити, що хокей з шайбою вимагає високого рівня розвитку постуральної стабільності. Тому, здатність спортсмена підтримувати рівновагу є запорукою вдалого виконання спортивних завдань. Проведена оцінка BESS тестування, як на твердій (ТП), так і на м'якій поверхні (МП) та загальна оцінка за обидві поверхні вказала на значні порушення рівноваги у спортсменів відразу після СМС. Але середні показники за даними проведених тестувань вказують на покращення балансу та координації в динаміці від 1 до 4 візиту. Динаміка показників за ТП, МП та загальна оцінка наведені у табл. 5.

Розділивши спортсменів за рівнем напруги регуляторних систем на дві групи: I – з ознаками напруження адаптації (ІН більше або дорівнює 200 од) та II – з нормальним рівнем ІН (ІН менше за 200 од) було доведено, що рівень ІН впливає на здатність пацієнтів виконувати завдання на розвиток рівноваги та нервово-м'язового контролю. Так, в групі I під час першого візиту результати тесту BESS ТП в середньому склали $3,37 \pm 0,16$ од, що було статистично значимо більшим за показник у II групі, де він дорівнював $2,54 \pm 0,21$ од. ($F=10,0$, $p=0,01$). Аналогічна різниця була зафіксована й за результатами обстеження під час другого та третього візитів (табл. 6).

Висновки

Результати проведеного дослідження показали зв'язок між СМС та змінами вегетативної регуляції у бік переважання симпатикотонії. Ранніми критеріями відновлення регуляції вегетативної нервової системи у хокеїстів після СМС були показники ВСР, зокрема, підвищення статистичного показника стандартного відхилення від середньої тривалості всіх кардіоінтервалів та індексу вегетативної рівноваги, зміни показників спектрального аналізу ВСР, особливо підвищення високочастотного та зниження низькочастотного діапазону ВСР, результуючою чого стало зниження індексу напруги регуляторних систем. В роботі доведено, що не врахування стану вегетативної регуляції за індексом напруги регуляторних систем негативно вплинуло на відновлення рухових функцій хокеїстів, які перенесли СМС, зокрема, на здатність хокеїстів виконувати завдання на розвиток рівноваги.

Це потребує врахування стану вегетативної регуляції під час планування та виконання як реабілітаційних, так й спортивних навантажень у хокеїстів після струсу головного мозку.

Фінансування

Дане дослідження не отримало зовнішнього фінансування.

Конфлікт інтересів

У представлений роботі немає конфлікту інтересів.

Таблиця 6. Вплив рівня напруги регуляторних систем на здатність хокеїстів виконувати завдання на розвиток рівноваги (n=30)

№	Показник	I група	II група	p
1.	BESS ТП 1	$3,37 \pm 0,16$	$2,54 \pm 0,21$	0,01
2.	BESS ТП 2	$2,90 \pm 0,10$	$2,45 \pm 0,11$	0,02
3.	BESS ТП 3	$3,00 \pm 0,01$	$2,35 \pm 0,10$	0,02
4.	BESS МП 1	$8,00 \pm 0,22$	$7,27 \pm 0,27$	0,04
5.	BESS МП 2	$7,70 \pm 0,33$	$6,85 \pm 0,17$	0,02
6.	BESS МП 3	$7,75 \pm 0,25$	$7,04 \pm 0,19$	0,16
7.	BESS Загальна 1	$11,4 \pm 0,3$	$9,82 \pm 0,35$	0,01
8.	BESS Загальна 2	$10,6 \pm 0,3$	$9,30 \pm 1,18$	0,01
9.	BESS Загальна 3	$10,5 \pm 0,3$	$9,04 \pm 0,19$	0,02

Згода на публікацію

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

ORCID ID та внесок авторів

[0000-0003-0467-681X](https://orcid.org/0000-0003-0467-681X) (A, B, C, D) Секретний Володимир

[0000-0003-0307-784X](https://orcid.org/0000-0003-0307-784X) (C, D, E, F) Невич Олег

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

Ahlskog, J. E., Geda, Y. E., Graff-Radford, N. R., & Petersen, R. C. (2011). Physical exercise as a preventive or disease-modifying treatment of dementia and brain aging. *Mayo Clinic proceedings*, 86(9), 876-884. <https://doi.org/10.4065/mcp.2011.0252>

Azad, A. M., Al Juma, S., Bhatti, J. A., Delaney, J. S. (2016). Modified Balance Error Scoring System (M-BESS) test scores in athletes wearing protective equipment and cleats. *BMJ open sport & exercise medicine*, 2(1), e000117. <https://doi.org/10.1136/bmjsem-2016-000117>

Bishop, S., Dech, R., Baker, T., et al. (2017). Parasympathetic baroreflexes and heart rate variability during acute stage of sport concussion recovery. *Brain injury*, 31(2), 247–259. <https://doi.org/10.1080/02699052.2016.1226385>

Dobson J. L., Yarbrough M. B., Perez J., et al. Sport-related concussion induces transient cardiovascular autonomic dysfunction. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*. 2017. No. 312(4), pp. R575-R584. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00499.2016>

Gagnon I., Galli C., Friedman D., et al. Active rehabilitation for children who are slow to recover following sport-related concussion. *Brain Inj.* 2009. No. 23(12), pp. 956-964.

Jebb Andrew T., Louis Vincent Ng, Tay A Review of Key Likert Scale Development Advances: 1995–2019 *Front Psychol.* 2021; 12: 637547. Published online 2021 May 4. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.637547>

La Fontaine M. F., Heffernan K. S., Gossett J. D., et al. Transient suppression of heart rate complexity in concussed athletes. *Autonomic neuroscience: basic & clinical*. 2009. No. 148(1-2), pp. 101-103. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2009.03.001>

Leddy J. J., Haider M. N., Ellis M. Exercise is Medicine for Concussion. *Current sports medicine reports*. 2018. No. 17(8), pp. 262–270. <https://doi.org/10.1249/JSR.0000000000000505>

Leddy J. J., Haider M. N., Hinds A. L., et al. A Preliminary Study of the Effect of Early Aerobic Exercise Treatment for Sport-Related Concussion in Males. *Clinical journal of sport medicine: official journal of the Canadian Academy of Sport Medicine*. 2019. No. 29(5), pp. 353-360. <https://doi.org/10.1097/JSM.0000000000000663>

Leddy J. J., Wilber C. G., Willer B. S. Active recovery from concussion. *Current opinion in neurology*. 2018. No. 31(6), pp. 681-686. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000611>

Ellis Michael J., Leddy John, WilleBarry r . *Multi-Disciplinary Management of Athletes with Post-Concussion Syndrome: An Evolving Pathophysiological Approach*. *Front Neurol*. 2016; 7: 136. Published online 2016 Aug 24.

McCrory P., Meeuwisse W., Dvořák et al. Consensus statement on concussion in sport-the 5th international conference on concussion in sport held in Berlin, October 2016. *British journal of sports medicine*. 2017. No. 51(11), pp. 838-847. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2017-097699>

McGeown JP, Zerpa C, Lees S, Niccoli S, Sanzo Implementing a structured exercise program for persistent concussion symptoms: a pilot study on the effects on salivary brain-derived neurotrophic factor, cognition, static balance, and symptom scores. *P. Brain Inj.* 2018;32:1556-1565.

Murray N., Salvatore A., Powell D., Reed-Jones R. Reliability and validity evidence of multiple balance assessments in athletes with a concussion. *Journal of athletic training*. 2014. No. 49(4), pp. 540-549. <https://doi.org/10.4085/1062-6050-49.3.32>

Rytter HM, Westenbaek K, Henriksen H, Christiansen P, Humle F. Specialized interdisciplinary rehabilitation reduces persistent post-concussive symptoms: a randomized clinical trial. *Brain Inj.* 2019;33:266-281

Teel Elizabeth F, Marshall Stephen W, Shankar Viswanathan, McCrea Michael, Guskiewicz Kevin M. Predicting Recovery Patterns After Sport-Related Concussion *J Athl Train.* 2017 Mar;52(3):288-298. <https://doi.org/10.4085/1062-6050-52.1.12>

Wilson J. C., Kirkwood M. W., Potter M. N., et al. Early physical activity and clinical outcomes following pediatric sport-related concussion. *Journal of clinical and translational research*. 2020. No. 5(4), pp. 161-168.

Early diagnostic indicators of return to training and competitive activity in ice-hockey players after traumatic brain injuries

Sekretnyi Volodymyr¹, Nekhanevych Oleg²

¹ Ukrainian Medical Center of Sports Medicine of the Ministry of Youth and Sports of Ukraine, Kyiv, Ukraine

² Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Address for correspondence:

Volodymyr Sekretnyi

E-mail: dr.sekretnyi@gmail.com

Abstract: The aim of study is to develop the criteria for early recovery after sport-related concussions (SRC) with ice-hockey players. 30 professional ice-hockey players from 17 to 30 years (average age 22.7 ± 0.8 from SMS) were included in study. Methods: somatoscopy and somatometry, assessment of autonomic nervous system (ANS), assessment of heart rate variability (HRV), assessment of balance (BESS test). The Buffalo concussion treadmill test (BCTT), which is the most used physical-activity test after SRC was performed on days 3 and 4 after SRC. The results of the study showed a link between SRC and changes in autonomic regulation in the case of increased sympathicotonia. In addition, we discover the dynamics of ANS stability during the early period of recovery after SRC. Also, we establish improvement of motor functions after SRC in the dynamics from 1 visit to 4. However, despite the existing recommendations for early active rehabilitation on the third day after concussion, not taking into account the level of autonomic regulation can lead to physical overstrain of regulatory systems. This think shows the importance of taking into account the level of autonomic regulation while planning the rehabilitation and sports activities after SRC with ice-hockey players.

Key words: [brain concussion](#), [ice hockey](#), [neurologic rehabilitation](#), [traumatic brain injury](#).

UDC: 616.89-06:616.831-001.3]-085.851-057.36
[https://doi.org/10.32345/USMYJ.2\(131\).2022.32-43](https://doi.org/10.32345/USMYJ.2(131).2022.32-43)

Received: April 17, 2022

Accepted: May 28, 2022

Efficacy of two-step resilience-oriented intervention for veterans with a remote traumatic brain injury

Assonov Dmytro

Department of Medical Psychology, Psychosomatic Medicine and Psychotherapy, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Address for correspondence:

Dmytro Assonov,

E-mail: assonov.dm@gmail.com

Abstract: *Researchers argue that rehabilitation interventions which cultivate resilience may potentiate the effect of standard treatment and promote the readaptation of veterans with traumatic brain injury. At the same time there is a lack of such interventions. The objective of the article was to investigate the efficacy of two-step resilience-oriented intervention for veterans with traumatic brain injury in remote period. We hypothesized that, compared with patients who received standardized treatment and rehabilitation in inpatient setting, those who received standardized treatment plus TROI would report increase in resilience effectiveness and positive outcomes, as well as reduced clinical symptoms. A total of 146 veterans with traumatic brain injury were enrolled into a randomized controlled trial either into intervention group, which received two-step resilience-oriented intervention and standard treatment and rehabilitation or to control group, which received only standard treatment and rehabilitation. Psychometric measures were administered at baseline, post-treatment, and 3 months follow-up. Connor-Davidson Resilience Scale (CD-RISC), Neurobehavioral Symptom Inventory (NSI), Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCA), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), Positive and Negative Affect Scale (PANAS), Posttraumatic Stress Disorder Checklist 5 (PCL-5), Chaban Quality of Life Scale (CQLS) were used to assess the treatment effectiveness. A linear mixed effect modelling was used to model each outcome. Improvements in all outcomes at post-treatment were observed in both intervention and TAU groups. After adjusting for the baseline cognitive performance, gender, brain injury clinical type and time since last trauma, the intervention group demonstrated more favorable score on CD-RISC, MoCA, PCL-5, PANAS while demonstrating no clinically significant improvement in NSI, HADS and CQLS at both post-treatment and follow-up. Difference between groups in resilience-related outcomes like positive affect and quality of life only increased throughout time, making a good follow-up prognosis. In summary, targeting cognitive and emotional factors in a single psychological intervention improves the resilience in veterans with traumatic brain injury, making veterans more adaptable and more effective in managing both persistent clinical symptoms and comorbid post-traumatic stress. Adding such resilience-oriented program to the standard inpatient treatment and rehabilitation provides improvement in clinical outcomes and better prognoses than just following usual treatment strategies.*

Keywords: [psychological resilience](#), [rehabilitation](#), [traumatic brain injury](#), [veterans](#)

Introduction

Traumatic brain injury (TBI), especially blast-related, is relatively unique and very common event for military population (Elder, et al., 2019). While commonly considered by many clinicians to be a non-serious condition, even in case of mild TBI from 10 to 15% of patients still have symptoms years after trauma (Sivak, et al., 2015). Persistent symptoms may include problems like shakiness, headaches, dizziness, fatigue, irritability, and cognitive impairment (Elder, et al., 2019; Hebert, et al., 2018; Sivak, et al., 2015). Leading to the occurrence of its own specific clinical symptoms, TBI also reduces the adaptability of veterans and relates to higher prevalence of mental health issues like posttraumatic stress, depression, anxiety, and alcohol abuse (Greer, et al, 2020). Inappropriate stress reactions and comorbid mental health issues also affect post-concussive symptoms, worsening them (Bryant, R., 2011). Quality of life of veterans with TBI also remains poor even years after brain injury event (Merritt, et al., 2021).

A systematic review of psychological treatments for persistent TBI symptoms showed that there is limited evidence for the use of common psychoeducation and psychotherapy approaches to treat mental health conditions in veterans (Cooper, et al., 2015). Therefore, this indicates the need for additional studies and development of new approaches to the psychological treatment and rehabilitation of remote TBI in veterans.

One of perspective approaches in psychosocial interventions is to shift from addressing negative outcomes to cultivating positive phenomena, among which different authors especially single out resilience (Reid, et al., 2018; Elliott, et al., 2016). Resilience is a process that reflects the dynamic ability of a person to restore adaptive and effective psychosocial functioning and personally grow after a period of desadaptation, which occurred due to the disorganizing effect of traumatic factors (Assonov, 2021). It was shown that lower resilience of veterans is strongly associated with poorer neurobehavioral symptoms of TBI both in acute period of trauma and even 10 years after (Merritt, et al., 2022). Moreover,

resilience has a robust influence on neurobehavioral functioning after TBI (Merritt, et al., 2022). Some researchers argue that rehabilitation interventions which main aim is to cultivate resilience may potentiate the effect of standard treatment and promote the readaptation of veterans with TBI (Vos, 2019; Neils-Strunjas, et al., 2017).

At the same moment, there is a lack of such interventions now despite the request for them (Bushnik, et al, 2015). Priorly, we have reviewed and analyzed a few existing resilience-oriented interventions for patients with TBI (Assonov, 2021). Despite of promising results, most of them are at the pilot trial stage. Among the limitations there were long time to complete, dominant part of psychoeducational component with little time allotted for skill building, and the absence of single theory in the intervention's core.

Based on our review of current state of knowledge about resilience in veterans with TBI and analysis of prior resilience-oriented interventions, we developed and evaluated a 6-session manualized psychological treatment, Two-step Resilience-Oriented Intervention (TROI), targeted at cultivating resilience and focused on cognitive and emotional factors of resilience. TROI consists of 2 parts (steps): Step 1, targeted at cognitive factors of resilience, and Step 2, targeted at emotional factors. These factors of resilience considered in literature among the most important (Nalder, et al., 2018; Stainton, et al., 2018; Parsons, et al., 2016). TROI also incorporated some principles and certain modified exercises of cognitive training. It was designed to be a short-term, complementary, and combined intervention, that doesn't require extensive training of a specialist in a specific psychotherapeutic modality. Previously pilot data regarding TROI was published and seemed to be promising (Assonov, 2021). However, a full-sample study with appropriate analysis is required to draw reliable conclusions.

Aim

The present study aimed to investigate the efficacy of TROI for veterans with traumatic brain injury in remote period. We hypothesized that, compared with patients who received standardized treatment and rehabilitation in inpatient set-

ting, those who received standardized treatment plus TROI would report increase in resilience effectiveness and positive outcomes, as well as reduced clinical symptoms.

Methods

This is a two-arm parallel randomized controlled trial. Participants were recruited in Hospital for War Veterans “Forest Glade” of Ministry of Health of Ukraine and Kyiv City Clinical Hospital for War Veterans.

The study was approved by the Committee of Bioethical Expertise and Ethics of Scientific Research of Bogomolets National Medical University and all participants signed an informed consent to enter the study. It is a part of a state research program “Dynamic biopsychosocial model of medical and psychological care (diagnosis, therapy, rehabilitation, prevention) of patients of multidisciplinary hospitals in a rapidly changing crisis-associated society” (registry No. 0119U103910).

Inclusion criteria: 1) to be a veteran who participated in Anti-Terrorist Operation (ATO) / Joint Forces Operation (JFO); 2) to have a documented history of mild to moderate traumatic brain injury obtained during their deployment in ATO / JFO more than 3 years ago; 3) age 18-64 years old. Non-inclusion criteria: to misuse alcohol or drugs within six months prior to the enrollment; 2) to meet full criteria for posttraumatic stress disorder; 3) to have a diagnosis of dementia or to have a severe cognitive impairment (MMSE score <14); 4) to meet full criteria for any psychotic disorder; 5) to have a history of severe traumatic brain injury; 6) participation in other studies by the moment of enrollment.

After screening for inclusion criteria and signing informed consent, the participants underwent baseline assessment and were randomized into one of two trial arms. In the first arm (intervention group) participants received a standard inpatient treatment and rehabilitation (treatment as usual, TAU) and additionally were enrolled into a two-step resilience-oriented intervention program (TROI). In the second arm (TAU group) participants received only standard treatment and were included into the waiting list for TROI, be-

ing able to participate in the intervention after all protocol measures were done.

The TROI is a structured psychological intervention for veterans with TBI, aimed to cultivate resilience by targeting cognitive and emotional factors of resilience via psychoeducation, skill building, and creating new forms of positive behavior. The TROI consists of two parts (Step 1 and Step 2) each has 3 60-min long sessions (6 sessions in total). Every session was done individually with each participant. Step 1 is targeted at cognitive factors of resilience: executive skills, memorization, ability to focus and concentrate on important issues, planning and decision-making (sessions 1-3). Step 2 is targeted at emotional factors of resilience: stress-management skills, ability to cultivate positive emotions and to control for negative ones, ability to be optimistic and to think positively (sessions 4-6). Each session contains a psychoeducational part that describes how TBI affect different resilience factors and components, why these factors are important for effective resilience and adaptation, and a skill-building part, on which the patient is taught new forms of behavior to address resilience via cognitive and emotional factors.

Psychometric measures were administered at baseline (T1), post-treatment (T2), and 3 months follow-up (T3). To get broad information on resilience, its factors, and related outcomes, the following methods were used:

1. Connor-Davidson Resilience Scale (CD-RISC) was used to assess resilience, with total score ranges from 0 to 100 (Connor, K., & Davidson, J., 2008). Group difference of 10 or more points was defined as clinically significant. This was the primary endpoint of the study.
2. Neurobehavioral Symptom Inventory (NSI) was used to evaluate neurobehavioral symptoms (Cicerone, K., & Kalmar, K., 1995), with total score ranges from 0 to 88. Clinical significance was defined as a pre- post-treatment difference of 10 or more points.
3. Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCA) was used to assess cognitive functioning, with total score ranges from 0 to 30,

normal cognition is indicated by 26 or more points (Nasreddine, et al., 2005). Clinical significance was defined as a pre- post-treatment difference of 2 or more points.

4. Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) was used to assess depressive (HADS-D) and anxiety (HADS-A) symptoms (Zigmond, A., & Snaith, R., 1983). Subtests score ranges from 0 to 21. Clinical significance was defined as a pre- post-treatment difference of 1.5 or more points.
5. Positive and Negative Affect Scale (PANAS) was used to assess positive and negative affect. Subtests scores range from 10 to 50 (Watson, et al., 1988). Clinical significance was defined as a pre- post-treatment difference of 5 or more points.
6. Posttraumatic Stress Disorder Checklist 5 (PCL-5) was used to assess posttraumatic stress symptoms (Blevins, et al., 2015), with total score ranges from 0 to 80. Clinical significance was defined as a pre- post-treatment difference of 10 or more points.
7. Chaban Quality of Life Scale (CQLS) was used to assess quality of life (Chaban, et al., 2016), with total score ranges from 0 to 100. Clinical significance was defined as a pre- post-treatment difference of 10 or more points.

In the present study, both statistical and clinical significance was assessed. As a statistically significant was considered difference with $p < 0,05$. A Chi-square test was used to compare the frequencies between the groups. Two-sided t-tests or Mann-Whitney tests were used to check for group differences at baseline as applicable. Linear mixed-effect modeling (LMM) was used to model each outcome. Each model included a random effect of intercept for individuals and fixed effects of treatment group, visit and group*visit interaction to observe pre- post-treatment difference between groups. Each model was also adjusted for the baseline cognitive performance (presented as a dichotomous variable indicating normal/impaired cognition), gender, TBI clinical type, and time since the last trauma. The model predicting change in MoCA total score did not include baseline cognitive performance due to the

inclusion of this data in the dependent variable. Additionally, Hedges g effect sizes of the group differences in change scores were also calculated separately from LMM with $g < 0.2$ interpreted as a trivial effect, 0.2-0.5 as a small effect, 0.5-0.8 as a moderate effect, and > 0.8 as large effect. All data were stored in Microsoft Excel 365 and analyzed in statistics EzR v1.54. Data visualization was done by using a python programming language with seaborn, pandas, numpy, and matplotlib extensions.

Results

One hundred forty-six veterans participated in the study after providing written informed consent. There were no significant differences between the intervention group and the TAU group at baseline (see **Table 1**).

After baseline assessment patients were randomized into intervention group or TAU group and received appropriate treatment. The groups didn't differ significantly in the duration of inpatient treatment (18 [16-19] days for intervention group, 18 [16.75-24] for TAU, $p > 0.05$). Means and standard deviations for outcome measures at T2 and T3 with t-tests presented in **Table 2**.

Improvements in all outcomes at post-treatment were observed in both intervention and TAU groups. However, intervention group showed more favorable outcomes.

There was also a difference between groups in the outcomes at follow-up assessment. Participants in both TAU group and intervention group had improvements in resilience-related outcomes at the end of inpatient treatment (T2), but participants in TAU group had some sort of reduction up to 3 months post-discharge (T3), while participants in intervention group show further improvements or stable outcomes even after 3 months (**Figure 1**).

Both intervention group and TAU group participants had improvements in clinical outcomes at the end of inpatient treatment and almost all outcomes remained stable or further improved after 3 months. Both groups presented a slight reduction in MoCA scores at follow-up. After 3 months, the intervention group still had better outcomes than the TAU group (**Figure 2**).

	Overall	Intervention Group (n=70)	Treatment As Usual Group (n=76)	t/W/ χ^2	p
Demographic					
Age (years)	46.03 ± 8.59	46.14 ± 8.28	45.93 ± 8.92	-0.14	0.884
Gender:					
Male	141 (96.58%)	68 (97.1%)	73 (96.0%)	0.13	0.717
Female	5 (3.42%)	2 (2.9%)	3 (3.9%)		
Education (years)	14 [12-16]	14.25 ± 2.96	13.78 ± 3.22	-0.90	0.364
Marital status:					
Married	83 (56.85%)	43 (61.4%)	40 (52.6%)	1.14	0.284
Single	63 (43.15%)	27 (38.6%)	36 (47.4%)		
Time spent in the warfare zone (years)	1 [1-3]	1 [1-3]	1 [1-3]	2723	0.788
Injury Severity:					
Concussion	83 (56.85%)	39 (55.7%)	44 (57.9%)	0.07	0.79
Mild Cerebral Contusion	63 (43.15%)	31 (44.3%)	32 (42.1%)		
TBI number	1 [1-1]	1 [1-1]	1 [1-1]	2730.5	0.665
Time since TBI (years)	6 [5-6]	6 [5-6]	6 [5-6.25]	2635.5	0.923
Clinical					
CD-RISC	62.17 ± 13.08	62.91 ± 12.76	61.5 ± 13.43	-0.65	0.516
MoCA	22.65 ± 3.39	22.77 ± 3.31	22.54 ± 3.48	-0.41	0.681
<26 points cutoff	118 (80.8%)	57 (81.4%)	61 (80.3%)	0.03	0.858
≥26 points cutoff	28 (19.17%)	13 (18.6%)	15 (19.7%)		
NSI	42.72 ± 14.53	43.36 ± 13.69	42.13 ± 15.33	-0.50	0.612
HADS-A	10.45 ± 4.11	10.77 ± 4.02	10.16 ± 4.19	-0.90	0.369
HADS-D	8.38 ± 3.19	8.57 ± 3.06	8.19 ± 3.33	-0.70	0.482
PCL-5	37.95 ± 15.62	37.59 ± 16.08	38.29 ± 15.29	0.27	0.787
PANAS+	25.87 ± 5.01	25.68 ± 5.52	26.05 ± 4.54	0.40	0.685
PANAS-	30.15 ± 9.43	31.20 ± 10.13	29.20 ± 8.73	-1.18	0.239
CQLS	46.78 ± 13.08	48.51 ± 11.38	45.18 ± 14.36	-1.54	0.125

Table 1. Baseline (T1) demographic and clinical data.

After adjusting for the baseline cognitive performance, gender, TBI clinical type, and time since the last trauma, the intervention group demonstrated a significantly higher change from baseline in resilience, positive affect, and cognitive performance over time, as well as a significantly higher decrease in neurobehavioral symptoms of TBI, anxiety and depression level, posttraumatic stress, and negative affect, while demonstrating no statistically significant increase in quality of life (**Table 3**).

At the same time, while reaching statistical significance, not all differences may be considered clinically meaningful. The primary outcome, CD-RISC score, achieved a clinically significant difference in change from baseline (with large positive effect), as well as MoCA (with large positive effect), PCL-5 (with large positive effect), PANAS positive (with huge positive effect size) and negative (with moderate positive effect) subscales. NSI score, being statistically significant, hasn't achieved a clinically significant difference (point

	Post-treatment (T2)				Follow-up (T3)			
	Inter- vention Group (n=70)	TAU Group (n=76)	t	p	Inter- vention Group (n=64)	TAU Group (n=71)	t	p
CD-RISC	78,17 ± 12,08	63,72 ± 12,75	-7,01	<0,001	77.04 ± 12.39	62.85 ± 14.16	-6.17	<0,000
MoCA	27,41 ± 1,99	24,51 ± 2,85	-7.06	<0,001	26.64 ± 2.20	24.01 ± 2.19	-6.93	<0,000
NSI	26,27 ± 9,46	32,09 ± 11,69	3.29	0.001	25.60 ± 10.91	30.47 ± 13.42	2.29	0.023
HADS-A	6,46 ± 3,57	7,08 ± 2,97	1.14	0.252	7.06 ± 2.12	7.28 ± 2.68	0.52	0.602
HADS-D	6,17 ± 2,82	6,75 ± 3,05	1.18	0.237	6.20 ± 2.78	6.12 ± 2.81	-0.158	0.875
PCL-5	17,70 ± 11,49	29,14 ± 12,58	5.72	<0,001	16.98 ± 10.40	27.56 ± 13.25	5.11	<0,000
PANAS+	34,36 ± 5,74	25,89 ± 5,15	-8.66	<0,001	34.81 ± 7.99	25.70 ± 8.22	-5.95	<0,000
PANAS-	18,94 ± 7.19	22.16 ± 7.46	2.44	0.016	18.39 ± 5.81	23.08 ± 7.41	3.70	0.000
CQLS	61,13 ± 17,66	56,53 ± 14,27	-1.73	0.084	65.57 ± 17.43	54.15 ± 18.62	3.66	0.000

Table 2. Means (SD) for variables with t-tests across assessment on post-treatment and follow-up outcome measurements for the groups

	Intervention group – TAU group difference in change from T1 to T2							
	Difference	2.5%	97.5%	Standard error	df	t	ES (g)	p
CD-RISC	13.03	9.46	17.02	1.82	277.60	7.12	1,11	<0,001
MoCA	2.66	1.81	3.52	0.43	277.23	6.09	0,92	<0,001
NSI	-7.04	-10.25	-3.83	1.64	277.43	-4.29	-0,66	<0,001
HADS-A	-1.23	-2.31	-0.15	0.55	277.57	-2.22	-0,33	0.026
HADS-D	-0.95	-1.80	-0.10	0.43	277.33	-2.18	-0,34	0.029
PCL-5	-10.74	-14.42	-7.05	1.88	277.55	-5.69	-0,84	<0,001
PANAS+	8.83	6.65	11.00	1.11	233.68	7.92	1,90	<0,001
PANAS-	-5.22	-8.15	-2.29	1.50	236.66	-3.47	-0,61	<0,001
CQLS	1.27	-3.37	5.91	2.38	277.47	0.53	0,09	0.593

Table 3. Baseline to post-treatment outcome measurement differences for groups (LMM)

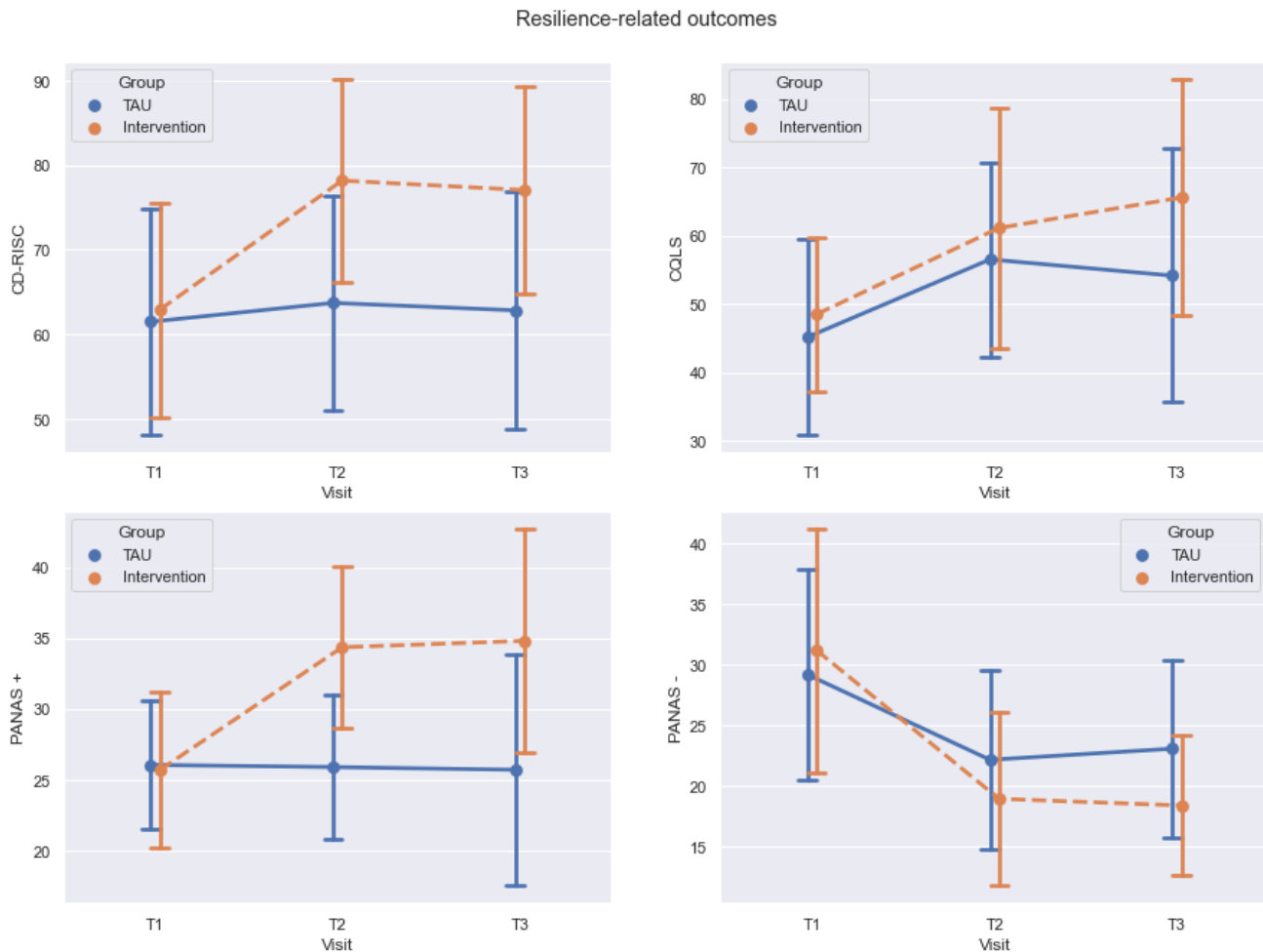


Figure 1. Resilience-oriented outcomes. Mean scores of CD-RISC, CQLS and PANAS scales at Baseline (T1), Post-treatment (T2), Follow-up (T3). Bounds on the estimates correspond to standard deviations.

estimation hasn't reached a defined threshold), as well as HADS-A and HADS-D scores (both haven't reached the defined threshold and for both effects size is small). CQLS hasn't achieved nor statistical, or clinically significant difference.

Participants in the intervention group demonstrated a significantly better change from baseline in CD-RISC, MoCA, NSI, PCL-5, PANAS positive and negative subscales, and CQLS, while demonstrating no statistically significant difference in HADS-A and HADS-D scores at 3-month follow-up as well (**Table 4**).

Difference between groups in CD-RISC change from baseline remained clinically significant. At 3 months follow-up difference in change from baseline in MoCA, NSI, HADS-A, HADS-D, and PCL-5 was not so high, as at T2, with MoCA and PCL-5 remaining clinically sig-

nificant. Opposite, the difference in change from baseline to follow-up between the intervention and TAU groups on both PANAS subscales and CQLS was even higher 3 months post-discharge than right after the treatment (yet the difference on CQLS still didn't reach clinical significance).

Discussion

The remote period of TBI remains an important topic in the clinical neuroscience field, and scientists support the opinion that biological factors cannot account for persistent psychological symptoms of TBI by themselves (Young, G., 2020). Psychological factors can exaggerate clinical symptoms therefore they need to be addressed in assessment and treatment as well (Young, G., 2020). Good psychological resilience is a predictor of better neurobehavioral outcomes; therefore, different researchers propose to address it

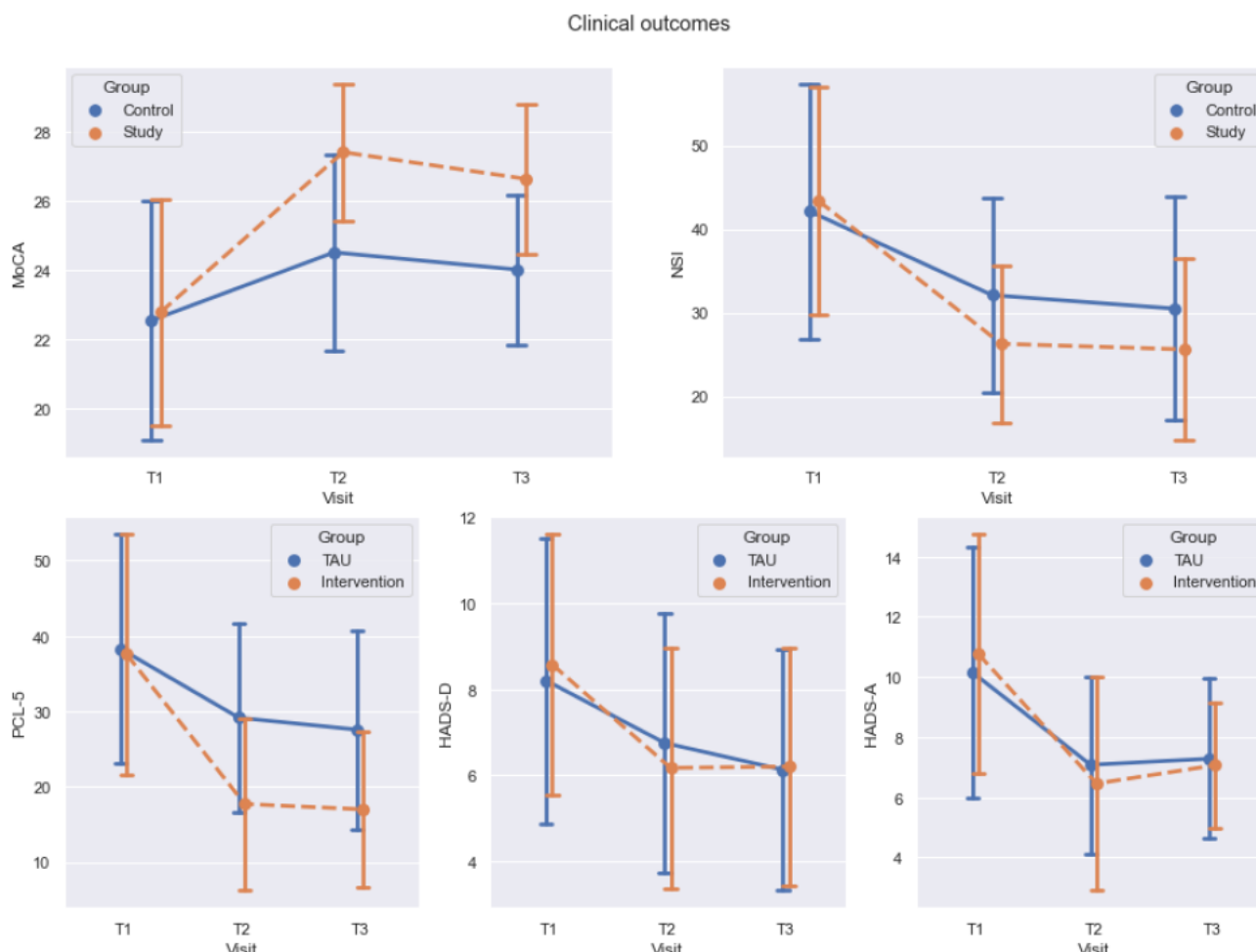


Figure 2. Clinical outcomes. Mean scores of MoCA, NSI, PCL-5, HADS-A, HADS-D scales at Baseline (T1), Post-treatment (T2), and Follow-up (T3). Bounds on the estimates correspond to standard deviations..

Table 4. Baseline to follow-up outcome measurement differences for groups (LMM)

	Intervention group – TAU group difference in change from T1 to T3							
	Difference	2.5%	97.5%	Standard error	df	t	ES (g)	p
CD-RISC	13.35	9.67	17.02	1.88	279.87	7.10	1,41	<0,001
MoCA	2.30	1.43	3.19	0.45	279.91	5.13	0,69	<0,001
NSI	-6.40	-9.70	-3.10	1.68	279.19	-3.79	-0,55	<0,001
HADS-A	-0.85	-1.96	0.260	0.56	280.54	-1.49	-0,18	0.136
HADS-D	-0.48	-1.35	0.39	0.44	279.52	-1.07	-0,16	0.284
PCL-5	-10.54	-14.32	-6.74	1.93	279.72	-5.43	-0,76	<0,001
PANAS+	9.58	7.34	11.82	1.15	236.73	8.33	1,29	<0,001
PANAS-	-6.36	-9.38	-3.34	1.55	236.66	-3.47	-0,66	<0,001
CQLS	7.99	3.22	12.78	2.44	279.83	3.26	0,46	0,001

in routine assessment and targeted interventions for patients with TBI (Lange, et al., 2022; Rapport, et al., 2020). It is also connected with decreased recovery time after trauma (Ernst, et al., 2021). Another well-known issue for veterans with TBI is the presence of subclinical post-traumatic stress signs, which do not meet the full criteria for the diagnosis of posttraumatic stress disorder (PTSD) but negatively affect recovery (Korte et al., 2016). Posttraumatic stress severity in veterans with TBI also negatively correlates with good resilience (Elliott, et al., 2016). These findings support the idea that resilience-oriented interventions may be a positive complement to standard treatment and rehabilitation for veterans with brain trauma.

The present randomized controlled trial assessed how adding TROI to standard rehabilitation increased the resilience of veterans with remote TBI. Both TAU and TROI+TAU resulted in clinically significant reductions in neurobehavioral symptoms of TBI, anxiety and depression symptoms, posttraumatic stress, negative affect, as well as improvements in resilience, cognitive performance, and positive affect, and quality of life. However, targeting both cognitive and emotional factors of resilience by TROI resulted in clinically significant improvement in resilience, cognitive functioning, and positive affect as well as in clinically significant reductions in post-traumatic stress symptoms and negative affect compared to treatment as usual. While didn't reach the pre-defined threshold of clinical significance, there was a moderate difference in change from baseline between the groups on neurobehavioral symptoms. Adding TROI to the standard inpatient treatment did not show differential clinical benefit to anxiety and depression symptoms, as well as the quality of life despite statistically significant changes in anxiety and depression symptoms.

Therefore, the results of the study give some assurance that TROI was not harmful to patients and did not diminish the impact of standard inpatient treatment and rehabilitation on clinical symptoms in veterans with TBI. Moreover, targeting cognitive factors like the ability to concentrate and focus on goals, prospective memory,

flexibility in reaching the goals, problem-solving skills; and emotional factors like stress-management skills, ability to raise positive emotions as well as manage negative ones, ability to be optimistic and think positive in a single psychological intervention improves the resilience in veterans with traumatic brain injury. Adding TROI helps to significantly improve mental health outcomes and cognitive performance of veterans with remote TBI. What is also promising, is that resilience-related outcomes like positive affect and quality of life only increased throughout time, making a good follow-up prognosis.

Further studies may be done to determine whether the effects of TROI will persist after 6 and 12 months. Another question to study is whether the intervention can be effective for veterans with recent traumas, more severe TBIs, non-veteran and non-TBI populations and as a group intervention rather than the individual.

Conclusions

In summary, targeting cognitive and emotional factors in a single psychological intervention improves the resilience of veterans with traumatic brain injury, making veterans more adaptable and more effective in managing both persistent clinical symptoms and comorbid post-traumatic stress. Adding such a resilience-oriented program to the standard inpatient treatment and rehabilitation provides an improvement in clinical outcomes and better prognoses than just following usual treatment strategies. Therefore, implementing a resilience-oriented interventions that targets cognitive and emotional factors of resilience in treatment programs promotes faster recovery from TBI and better functioning after discharge from the hospital.

Financing

The article was published without any financial support.

Conflict of interest

The author declares no conflict of interest.

Consent to publication

The author has read and approved the final version of the manuscript. The author consents to the publication of the present article in "Ukrainian Scientific Medical Youth Journal" in accordance with the terms of the license agreement.

ORCID ID and AUTHORS CONTRIBUTION

[0000-0002-6803-6961](#) (A,B,C,D E,F) Assonov Dmytro

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

Assonov D. (2021). Two-Step Resilience-Oriented Intervention for Veterans with Traumatic Brain Injury: A Pilot Randomized Controlled Trial. *Clinical neuropsychiatry*, 18(5), 247–259.

Blevins, C. A., Weathers, F. W., Davis, M. T., Witte, T. K., & Domino, J. L. (2015). The posttraumatic stress disorder checklist for DSM-5 (PCL-5): Development and initial psychometric evaluation. *Journal of traumatic stress*, 28(6), 489–498.

Bryant, R. (2011). Post-traumatic stress disorder vs traumatic brain injury. *Trauma, Brain Injury, And Post-Traumatic Stress Disorder*, 13(3), 251–262.

Bushnik, T., Lukow, H. R., Godwin, E. E., Marwitz, J. H., Mills, A., Hsu, N. H., & Kreutzer, J. S. (2015). Relationship between resilience, adjustment, and psychological functioning after traumatic brain injury: a preliminary report. *Journal of Head Trauma Rehabilitation*, 30(4), 241–248.

Chaban, Khaustova, & Bezsheyko. (2016). New quality of life scale in Ukraine: reliability and validity. *Indian Journal Of Social Psychiatry*, 4, 473.

Cicerone, K., & Kalmar, K. (1995). Persistent postconcussion syndrome. *Journal Of Head Trauma Rehabilitation*, 10(3), 1–17.

Connor, K., & Davidson, J. (2003). Development of a new resilience scale: The Connor-Davidson Resilience Scale (CD-RISC). *Depression And Anxiety*, 18(2), 76–82.

Cooper, D. B., Bunner, A. E., Kennedy, J. E., Balldin, V., Tate, D. F., Eapen, B. C., & Jaramillo, C. A. (2015). Treatment of persistent post-concussive symptoms after mild traumatic brain injury: a systematic review of cognitive rehabilitation and behavioral health interventions in military service members and veterans. *Brain imaging and behavior*, 9(3), 403–420.

Elder, G. A., Ehrlich, M. E., & Gandy, S. (2019). Relationship of traumatic brain injury to chronic mental health problems and dementia in military veterans. *Neuroscience letters*, 707, 134294.

Elliott, T., Hsiao, Y., Kimbrel, N., Meyer, E., DeBeer, B., & Gulliver, S. et al. (2016). Resilience and Traumatic Brain Injury Among Iraq/Afghanistan War Veterans: Differential Patterns of Adjustment and Quality of Life. *Journal Of Clinical Psychology*, 73(9), 1160–1178.

Ernst, N., Eagle, S., Trbovich, A., Kissinger-Knox, A., Bitzer, H., & Kontos, A. P. (2021). Lower post-injury psychological resilience is associated with increased recovery time and symptom burden following sport-related concussion. *Applied Neuropsychology: Child*, 1–8.

Greer, N., Sayer, N. A., Spont, M., Taylor, B. C., Ackland, P. E., MacDonald, R., ... & Wilt, T. J. (2020). Prevalence and severity of psychiatric disorders and suicidal behavior in service members and veterans with and without traumatic brain injury: systematic review. *The Journal of head trauma rehabilitation*, 35(1), 1–13.

Hebert, J. R., Forster, J. E., Stearns-Yoder, K. A., Penzenik, M. E., & Brenner, L. A. (2018). Persistent symptoms and objectively measured balance performance among OEF/OIF veterans with remote mild traumatic brain injury. *The Journal of Head Trauma Rehabilitation*, 33(6), 403–411.

Korte, K., Allan, N., Gros, D., & Acierno, R. (2016). Differential treatment response trajectories in individuals with subclinical and clinical PTSD. *Journal Of Anxiety Disorders*, 38, 95–101.

Lange, R. T., French, L. M., Bailie, J. M., Merritt, V. C., Pattinson, C. L., Hungerford, L. D., ... & Brickell, T. A. (2022). Clinical utility of PTSD, resilience, sleep, and blast as risk factors to predict poor neurobehavioral functioning following traumatic brain injury: A longitudinal study in US military service members. *Quality of Life Research*, 1–12.

Merritt, V. C., Brickell, T. A., Bailie, J. M., Hungerford, L., Lippa, S. M., French, L. M., & Lange, R. T. (2022). Low resilience following traumatic brain injury is strongly associated with poor neurobehavioral functioning in US military service members and veterans. *Brain injury*, 1–14.

Merritt, V., Sakamoto, M., Sorg, S., Clark, A., Bondi, M., Schiehser, D., & Delano-Wood, L. (2021). Elevated Neuropsychological Intraindividual Variability Predicts Poorer Health-Related Quality of Life in Veterans with a History of Mild Traumatic Brain Injury. *Journal Of Neurotrauma*.

Nalder, E., Hartman, L., Hunt, A., & King, G. (2018). Traumatic brain injury resiliency model: a conceptual model to guide rehabilitation research and practice. *Disability and rehabilitation*, 41(22), 2708–2717.

Nasreddine, Z., Phillips, N., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., & Collin, I. et al. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment. *Journal Of The American Geriatrics Society*, 53(4), 695-699.

Neils-Strunjas, J., Paul, D., Clark, A. N., Mudar, R., Duff, M. C., Waldron-Perrine, B., & Bechtold, K. T. (2017). Role of resilience in the rehabilitation of adults with acquired brain injury. *Brain Injury*, 31(2), 131-139.

Parsons, S., Kruijt, A., & Fox, E. (2016). A Cognitive Model of Psychological Resilience. *Journal Of Experimental Psychopathology*, 7(3), 296-310.

Rapport, L. J., Wong, C. G., & Hanks, R. A. (2020). Resilience and well-being after traumatic brain injury. *Disability and Rehabilitation*, 42(14), 2049-2055.

Reid, M., Cooper, D., Lu, L., Iverson, G., & Kennedy, J. (2018). Adversity and Resilience Are Associated with Outcome after Mild Traumatic Brain Injury in Military Service Members. *Journal Of Neurotrauma*, 35(10), 1146-1155.

Sivak, S., Nosal, V., Bittansky, M., Dluha, J., Dobrota, D., & Kurca, E. (2016). Type and occurrence of serious complications in patients after mild traumatic brain injury. *Bratislavské lekárske listy*, 117(1), 22-25.

Stainton, A., Chisholm, K., Kaiser, N., Rosen, M., Upthegrove, R., Ruhmann, S., & Wood, S. J. (2018). Resilience as a multimodal dynamic process. *Early Intervention in Psychiatry*.

Vos, L., Poritz, J. M. P., Ngan, E., Leon-Novelo, L., & Sherer, M. (2019). The relationship between resilience, emotional distress, and community participation outcomes following traumatic brain injury. *Brain injury*, 33(13-14), 1615-1623.

Watson, D., Clark, L., & Tellegen, A. (1988). Development and validation of brief measures of positive and negative affect: The PANAS scales. *Journal Of Personality And Social Psychology*, 54(6), 1063-1070.

Young, G. (2020). Thirty complexities and controversies in mild traumatic brain injury and persistent post-concussion syndrome: A roadmap for research and practice. *Psychological Injury and Law*, 13(4), 427-451.

Zigmond, A., & Snaith, R. (1983). The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 67(6), 361-370.

Ефективність двохетапної програми психокорекції резилієнсу ветеранів війни з черепно-мозковою травмою у віддаленому періоді

Ассонов Дмитро

Кафедра медичної психології, психосоматичної медицини та психотерапії, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

Address for correspondence:

Dmytro Assonov,

E-mail: assonov.dm@gmail.com

Анотація: Дослідники стверджують, що програми психокорекції, які розвивають резилієнс, можуть посилювати ефект стандартного лікування та сприяти реадaptaції ветеранів із черепно-мозковою травмою. Водночас таких програм наразі небагато. Мета статті – оцінити ефективність розробленої нами двохетапної програми психокорекції резилієнсу ветеранів війни із черепно-мозковою травмою у віддаленому періоді. Ми припустили, що, порівняно з пацієнтами, які отримували стандартне лікування та реабілітацію в стаціонарних умовах, ті, хто отримував стандартне лікування й був залучений до розробленої програми психокорекції, повідомлятимуть про кращий резилієнс та покращення клінічних симптомів. Загалом 146 ветеранів з черепно-мозковою травмою взяли участь в рандомізованому контрольованому дослідженні та були розподілені або до групи дослідження, яка отримувала двохетапну програму психокорекції резилієнсу і стандартне лікування та реабілітацію, або до групи порівняння, яка отримувала лише стандартне лікування та реабілітацію. Психодіагностичне обстеження проводилося тричі: перед рандомізацією, після проведеного лікування та через 3 місяці. Для оцінки ефективності лікування були використані шкала резилієнсу Коннор-Девідсона (CD-RISC), опитувальник нейроповедінкових симптомів (NSI), Монреальська шкала когнітивної оцінки (MoCA), госпітальна шкала тривоги та депресії (HADS), шкала позитивного та негативного афекту (PANAS), опитувальник симптомів посттравматичного стресового розладу (PCL-5), шкала оцінки рівня якості життя (CQLS). Порівняння груп було виконано із використанням моделей лінійної регресії зі змішаними ефектами. Покращення всіх результатів після проведеного лікування та психокорекції спостерігалось як у групі дослідження, так і в групі порівняння. Після поправки на вихідний рівень когнітивного функціонування, стать, клінічну форму черепно-мозкової травми і час з моменту останньої травми група дослідження продемонструвала кращі показники за CD-RISC, MoCA, PCL-5, PANAS, але не продемонструвала клінічно значущого покращення за NSI, HADS і CQLS як одразу після проведеного лікування та психокорекції, так і через 3 місяці. Різниця між групами в результатах, пов'язаних з резилієнсом (таких як позитивний афект та якість життя) тільки збільшувалася з часом, що свідчить про сприятливий прогноз. Таким чином, одночасний вплив на когнітивні та емоційні фактори резилієнсу в одній програмі психокорекції покращує резилієнс ветеранів війни з черепно-мозковою травмою, роблячи ветеранів більш адаптованими та ефективними в менеджменті як стійких клінічних симптомів, так і супутнього посттравматичного стресу. Доповнення стандартного стаціонарного лікування та реабілітації розробленою програмою психокорекції забезпечує покращення клінічних результатів та більш сприятливі прогнози, ніж лише дотримання стандартних стратегій лікування.

Ключові слова: ветерани, втручання, психологічний резилієнс, реабілітація, черепно-мозкова травма

UDC: 616.147.17-007.64-089.168-06:616.352-007.271-003.92
[https://doi.org/10.32345/USMYJ.2\(131\).2022.44-49](https://doi.org/10.32345/USMYJ.2(131).2022.44-49)

Received: February 15, 2022

Accepted: May 12, 2022

Postoperative scar deformities of the perianal region: current state of the problem. (literature review)

Aksan Mykhailo

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

Address for correspondence:

Aksan Mykhailo

E-mail: aksanmv@gmail.com

Abstract: Nowadays, many surgical interventions are performed in the perianal area and on the anal canal. Each one affects the quality of the patient's future life in its own way. That is why the presented literature review is devoted to the study of the problem of postoperative scar deformities of the perianal region, because this pathology is a complication of many surgical interventions in this area. The main objective of the study is to analyze the currently available data in the following areas: the cause of postoperative scar deformities, their classification and modern treatment methods. The research method was based on the study of scientific articles published in the period from 1982 to 2022, indexed in Ukraine and international databases. This approach made it possible to identify key points in each of the areas of analysis and to systematize the obtained data. When studying the causes of postoperative anal stenosis, it can be noted that most often they represent the consequences of hemorrhoidectomies, performed in various techniques. Most scientists emphasize the importance of preventing the occurrence of anal stenosis, which implies choosing the optimal treatment method. Having systematized the literature data, I would like to note the lack of a unified approach to managing patients with this problem, as well as the lack of well-defined indications for surgical treatment. The vast majority of researchers emphasize the need to treat these patients using conservative methods, namely dietary adjustments. Regarding the methods of surgical treatment, it is necessary to note the vast quantity of available surgical techniques. At the same time, the lack of controlled prospective studies makes it difficult to evaluate and verify their results. However, it is indisputable that all of them lead to an improvement in the lives of patients and a reduction in the symptoms of stenosis. After analyzing a sufficient amount of available data, it is safe to say that the issue of postoperative scar deformities of the perianal region remains insufficiently studied and very relevant.

Keywords. [anus diseases](#), [hemorrhoids](#), [postoperative complications](#), [surgical flaps](#), [treatment outcome](#).

Introduction

Operations on the anal canal and perineum represent a fairly large share of all surgical interventions performed both in elective and urgent settings. Their consequences play an important role in the lives of patients that underwent these surgeries. One such consequence is postoperative

scar deformity, namely anal stenosis. Although this pathology occurs in a small number of patients, it can lead to disability of people of working age. (Khubchandani I.T.,1994; Liberman H, Thorson A.G.,2000). Postoperative scar deformity of the perianal region, namely postoperative anal stenosis, is a fairly serious condition that

occurs as a result of narrowing of the anal canal due to the replacement of the anoderm with connective tissue. (Rosen L.,1988)

Despite significant advances in the surgical techniques, diagnosis and treatment of people with postoperative scar deformities of the perianal region, their incidence among operated patients remains unchanged.(Blumetti J.,2017; Khubchandani I.T.,1994; Liberman H, Thorson A.G.,2000; Rosen L.,1988; Acar T, Acar N, Tosun F, Ayaroğlu Ç, Hacıyanlı M. ,2020)

Aims

To study and systematize available data on the causes, methods of diagnosis and treatment of postoperative scar deformities of the perianal region.

Methods

An analytical review of foreign literature sources devoted to the study of postoperative scar deformities of the perianal region, namely anal stenosis, is carried out. The following methods were applied: information search techniques, bibliographic, and comparative analysis. PUBMED, MEDLINE, and Cochrane databases were used during this work.

Results and discussion

There are not too many publications in the scientific medical literature, devoted to postoperative scar deformities. Most literature includes synonyms such as postoperative anal stenosis (Khubchandani I.T., 1994; Liberman H, Thorson A.G.,2000), postoperative anal stricture(Angelchik, P. D., Harms, B. A., & Starling, J.R., 1993). In this article, we analyzed the current state of the problem of anal stenosis in the following areas: causes, classification, modern methods of treatment (conservative and surgical).

Causes of development

A significant number of operations on the perianal area and anal canal can lead to the formation of anal stenosis. The greatest frequency of its development is observed after hemorrhoidectomy and ranges from 5 to 10% according to different sources (Blumetti J.,2017; Boccasanta, P . et al., 2001; Sutherland L. M . et al., 2002; Wilson M.S. et al., 2002) . The most probable pathomorphological basis for the development of scar deformity is the replacement of the anoderm and distal part of the rectal mucosa with connective tissue. The

next important factor is possible damage to the anal sphincter during hemorrhoidectomy, which leads to progressive stenosis (Blumetti J.,2017). It should be noted that many techniques of hemorrhoidectomy are currently in use: Milligan-Morgan, Longo, Whitehead and their modifications. (Brisinda G., 2000; Wolff, B. G., & Culp, C. E., 1988) Accordingly, the frequency of anal stenosis will be different when comparing them. Thus, when performing a Whitehead hemorrhoidectomy, the number of postoperative scar deformities (according to the available data) is much higher, because this technique is based on circular sewing of the rectal mucosa to the anocutaneous line. (Ravo B. et al., 2002; Wolff B.G., Culp C.E.,1988). Meanwhile, according to available data on the Milligan-Morgan hemorrhoidectomy, after this procedure stenoses do not occur as often. This is supported by the results of a study, performed by a group of authors, in which the incidence of stenosis for this technique was 0.8% (Ravo B. et al., 2002). Stapler hemorrhoidectomy is also quite widespread and demonstrates the incidence of postoperative anal stenosis of 3.1%. (Petersen, S., Hellmich, G., Schumann, D. et al.,2004).

When analyzing data from the literature over the past 5 years, it can be noted that the number of postoperative scar deformations has increased after using LigaSure®, ultrasonic dissector, laser in operations on the perineum. (Leventoglu S. Menten B, Balci B, Kebiz HC, 2022)

Classification and treatment methods

Analyzing the literature sources, no unified classification of postoperative scar deformities of the perianal region was found. It is worth noting that the criteria for choosing the management tactics of such patients, indications and contraindications for surgical interventions are also ambiguous. At the same time, scientists recommend choosing the method of anal stenosis treatment depending on the severity, cause and location of this pathology. (Milsom J.W., Mazier W.P.,1986 Table 1 shows one of the possible classifications of anal stenosis depending on the level and severity of stenosis (Kunitake H, Poylin V.,2016).

Most scientists emphasize the need to take into account the functional, not just anatomical, properties of the anal sphincter when determining

Severity of stenosis	
Mild	The anal canal can be examined with a well-lubricated index finger or a middle-sized Hill-Ferguson retractor
Moderate	More effort is required to insert the index finger or a middle-sized Hill-Ferguson retractor
Severe	Neither little finger nor small Hill-Ferguson retractor can be inserted
Level of stenosis	
Low	At a distance of more than 0.5 cm below the dentate line
Middle	0.5 cm proximal or distal to the dentate line
High	At a distance of more than 0.5 cm above the dentate line

Tab.1 Classification of anal stenosis.

indications and treatment methods (Brisinda G. et al., 2009; Casadesus, D. et al., 2007).

The analysis also shows that one of the key points is the prevention of anal canal stricture development, and this is primarily possible through the correct choice of an adequate method and the volume of surgical intervention. (Brisinda G., 2000; Khubchandani I.T., 1994)

Perhaps the most important issue is the choice of the optimal treatment method. It should always be remembered that if the stenosis is asymptomatic, it is better to refrain from any of the treatment methods. (Khubchandani I.T., 1994)

Most authors consider it necessary to start treatment with conservative therapy. The latter includes a diet with an increased amount of fiber and plenty of water, laxatives, enemas. Conservative therapy is used for mild to moderate stenosis, when the function of the anal sphincter is usually preserved. (Khubchandani I.T., 1994) If it is not effective enough, mechanical dilation with dilators is used. However, when using dilators, there is a high risk of iatrogenic injury, which will require a more extensive surgical intervention. (Garcea G., et al., 2003; Khubchandani I.T., 1994)

Surgical treatment is indicated for moderate and severe anal stenosis, impaired anal sphincter function, and the ineffectiveness of conservative treatment. Currently, the literature describes the following methods of surgical interventions for anal stenosis: partial lateral sphincterotomy, mucosal side flap anoplasty (Martin's modification of anoplasty), Y-V anoplasty, V-Y anoplasty, Diamond-shaped flap, House flap, U-shaped flap plastic, C-shaped flap plastic, rotary s-flap plastic. (Acar T et al., 2020; Alver O. et al., 2008; Angelchik P. D., Harms, B. A., Starling, J. R., 1993;

Brisinda G. et al., 2009; Casadesus D. et al., 2007; Farid, M. et al., 2010; Leventoglu S. et al., 2022; Mehdi Tahamtan et al., 2017; Oh, C., & Zinberg, J., 1982; Rakhmanine, M., Rosen, L., Khubchandani, I., Stasik, J., & Riether, R. D., 2002).

To date, unfortunately, there are no randomized controlled prospective studies for conducting a comparative analysis of the above methods. The main part of analysis was based on small studies, describing various patient management tactics and methods of surgical intervention.

It should be noted that recently the most common plastics are Y-V flap, house-type flap from the point of view of functional and surgical results. (Leventoglu S. et al., 2022; Acar T et al., 2020)

In a study by Milsom and Mazier with 212 participating patients, 186 (87.7%) underwent hemorrhoidectomy, and 26 (12.3%) patients - other surgeries. For severe low stenosis, researchers used V-Y anoplasty, which demonstrated a good outcome in 90% of cases. For middle and high stenosis, only sphincterotomy was used, which was sufficiently effective in 83%. (Milsom, J. W., & Mazier, W. P., 1986)

Comparison of house flap, diamond flap, and V-Y anoplasty methods was performed by Farid et al. The study involved 63 patients with anal stenosis. The results were evaluated based on the clinical improvement after one year, and it was observed that the House flap method produced an improvement in 90% of cases, while producing the least number of complications (in 3 patients). Meanwhile, Diamond flap and V-Y anoplasty techniques produced a clinical improvement in 60% and 30% of patients, respectively. (Farid M. et al., 1986)

Comparison of the Y-V anoplasty technique with partial lateral sphincterotomy (11 patients) and the same technique without sphincterotomy (14 patients) in patients with circular stenosis (25 patients) showed that the healing rate was 93% and 91% in the corresponding groups. There were no significant differences in the postoperative course. (Mehdi Tahamtan et al.,2017)

C-Flap anoplasty was used by Oh and Zinberg in their study and resulted in satisfactory results in 11 out of 12 patients with an overall healing rate of 91%. (Oh, C., & Zinberg, J.,1982)

A 94% healing rate was observed in two studies, one using lateral mucosal flap and the other using Y - V anoplasty. (Angelchik P. D. Et al.,1993; Khubchandani I.T.,1994).

The use of lateral mucosal flap in anal strictures is also described in a study by Rakhmanin and colleagues. The latter involved 95 patients, of which only 63% had previous surgeries. Efficacy was evaluated based on the incidence of complications, which was 3%. (Rakhmanine M. et al. ,2002)

When analyzing the literature, it should be noted that new methods or combinations of known methods are constantly being developed and introduced in recent years. (Asfar S., 2018; Acar T et al., 2020; Sofii I, Irianiwati, Gunadi, Handaya AY, Fauzi AR.,2021; Sloane JA, Zahid A, Young CJ. ,2017)

So, we can note the lack of a clear unanimous position on surgical intervention. In turn, the co-existence of various combinations of pathological conditions in postoperative scar deformities of the perianal region necessitates the search for new approaches to the treatment of this pathology.

Conclusions

The issue of treatment of postoperative perianal region scar deformities has not lost its relevance for many years.

Analyzing the causes of the formation of postoperative perianal region scar deformities, we can note an increase in their frequency when using LigaSure®, ultrasonic dissector, laser for perineal operations

The fact of constant introduction of new methods and improvement of known ones indicates the relevance of the issue of treatment of postoperative perianal region scar deformities. That is why it is necessary to conduct controlled prospective studies in order to assess the effectiveness of their use.

Financing

This study did not receive funding.

Conflict of interests

None of the authors received research grants, speaker's fees from any companies and is not a member of commissions.

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

[0000-0001-6420-3382](https://orcid.org/0000-0001-6420-3382) (A,B,C,D E,F) Aksan Mykhailo

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

- Acar T, Acar N, Tosun F, Ayaroğlu Ç, Hacıyanlı M. (2020). House advancement flap anoplasty for severe post-hemorrhoidectomy anal stenosis. *Tech Coloproctol*, 24(3):261-262. <https://doi.org/10.1007/s10151-019-02139-y>
- Alver, O., Ersoy, Y. E., Aydemir, I., Erguney, S., Teksoz, S., Apaydin, B., & Ertem, M. (2008). Use of «house» advancement flap in anorectal diseases. *World journal of surgery*, 32(10), 2281–2286. <https://doi.org/10.1007/s00268-008-9699-1>
- Angelchik, P. D., Harms, B. A., & Starling, J. R. (1993). Repair of anal stricture and mucosal ectropion with Y-V or pedicle flap anoplasty. *American journal of surgery*, 166(1), 55–59. [https://doi.org/10.1016/s0002-9610\(05\)80583-5](https://doi.org/10.1016/s0002-9610(05)80583-5)
- Asfar S. (2018) Anoplasty for Post-hemorrhoidectomy Low Anal Stenosis: A New Technique. *World J Surg*. ,42(9):3015-3020. <https://doi.org/10.1007/s00268-018-4561-6>
- Blumetti J. Anal stenosis. In: Abcarian H, Cintron JR, Nelson RL, editors. *Complication of anorectal surgery: prevention and management*. Cham (Switzerland): Springer International Publishing; 2017. pp. 235–46, <https://doi.org/10.1007/978-3-319-48406-8>
- Boccasanta, P., Capretti, P. G., Venturi, M., Cioffi, U., De Simone, M., Salamina, G., Contessini-Avesani, E., & Peracchia, A. (2001). Randomised controlled trial between stapled circumferential mucosectomy and conventional cir-

cular hemorrhoidectomy in advanced hemorrhoids with external mucosal prolapse. *American journal of surgery*, 182(1), 64–68. [https://doi.org/10.1016/s0002-9610\(01\)00654-7](https://doi.org/10.1016/s0002-9610(01)00654-7)

Brisinda G. (2000). How to treat haemorrhoids. Prevention is best; haemorrhoidectomy needs skilled operators. *BMJ (Clinical research ed.)*, 321(7261), 582–583. <https://doi.org/10.1136/bmj.321.7261.582>

Brisinda, G., Vanella, S., Cadeddu, F., Marniga, G., Mazzeo, P., Brandara, F., & Maria, G. (2009). Surgical treatment of anal stenosis. *World journal of gastroenterology*, 15(16), 1921–1928. <https://doi.org/10.3748/wjg.15.1921>

Casadesus, D., Villasana, L. E., Diaz, H., Chavez, M., Sanchez, I. M., Martinez, P. P., & Diaz, A. (2007). Treatment of anal stenosis: a 5-year review. *ANZ journal of surgery*, 77(7), 557–559. <https://doi.org/10.1111/j.1445-2197.2007.04151.x>

Farid, M., Youssef, M., El Nakeeb, A., Fikry, A., El Awady, S., & Morshed, M. (2010). Comparative study of the house advancement flap, rhomboid flap, and y-v anoplasty in treatment of anal stenosis: a prospective randomized study. *Diseases of the colon and rectum*, 53(5), 790–797. <https://doi.org/10.1007/DCR.0b013e3181d3205a>

Garcea, G., Sutton, C. D., Lloyd, T. D., Jameson, J., Scott, A., & Kelly, M. J. (2003). Management of benign rectal strictures: a review of present therapeutic procedures. *Diseases of the colon and rectum*, 46(11), 1451–1460. <https://doi.org/10.1007/s10350-004-6792-x>

Brisinda, G., Vanella, S., Cadeddu, F., Marniga, G., Mazzeo, P., Brandara, F., & Maria, G. (2009). Surgical treatment of anal stenosis. *World journal of gastroenterology*, 15(16), 1921–1928. <https://doi.org/10.3748/wjg.15.1921>

Khubchandani I. T. (1994). Anal stenosis. *The Surgical clinics of North America*, 74(6), 1353–1360. [https://doi.org/10.1016/s0039-6109\(16\)46486-8](https://doi.org/10.1016/s0039-6109(16)46486-8)

Kunitake, H., & Poylin, V. (2016). Complications Following Anorectal Surgery. *Clinics in colon and rectal surgery*, 29(1), 14–21. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1568145>

Leventoglu S, Menten B, Balci B, Kebiz HC.(2022) New Techniques in Hemorrhoidal Disease but the Same Old Problem: Anal Stenosis. *Medicina (Kaunas)*, 58(3):362. <https://doi.org/10.3390/medicina58030362>

Liberman, H., & Thorson, A. G. (2000). How I do it. Anal stenosis. *American journal of surgery*, 179(4), 325–329. [https://doi.org/10.1016/s0002-9610\(00\)00344-5](https://doi.org/10.1016/s0002-9610(00)00344-5)

Mehdi Tahamtan, Leila Ghahramani, Hajar Khazraei, Yaser Tolouei Tabar, Alimohammad Bananzadeh, Seyed Vahid Hosseini, Ahmad Izadpanah, Fahime Hajihosseini, Surgical management of anal stenosis: anoplasty with or without sphincterotomy, *Journal of Coloproctology*, Volume 37, Issue 1,2017,Pages 13-17, ISSN 2237-9363, <https://doi.org/10.1016/j.jcol.2016.06.002>

Milsom, J. W., & Mazier, W. P. (1986). Classification and management of postsurgical anal stenosis. *Surgery, gynecology & obstetrics*, 163(1), 60–64.

Oh, C., & Zinberg, J. (1982). Anoplasty for anal stricture. *Diseases of the colon and rectum*, 25(8), 809–810. <https://doi.org/10.1007/BF02553321>

Petersen, S., Hellmich, G., Schumann, D., Schuster, A., & Ludwig, K. (2004). Early rectal stenosis following stapled rectal mucosectomy for hemorrhoids. *BMC surgery*, 4, 6. <https://doi.org/10.1186/1471-2482-4-6>

Rakhmanine, M., Rosen, L., Khubchandani, I., Stasik, J., & Riether, R. D. (2002). Lateral mucosal advancement anoplasty for anal stricture. *The British journal of surgery*, 89(11), 1423–1424. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2168.2002.02230.x>

Ravo, B., Amato, A., Bianco, V., Boccasanta, P., Bottini, C., Carriero, A., Milito, G., Dodi, G., Mascagni, D., Orsini, S., Pietroletti, R., Ripetti, V., & Tagariello, G. B. (2002). Complications after stapled hemorrhoidectomy: can they be prevented?. *Techniques in coloproctology*, 6(2), 83–88. <https://doi.org/10.1007/s101510200018>

Rosen L. (1988). Anoplasty. *The Surgical clinics of North America*, 68(6), 1441–1446. [https://doi.org/10.1016/s0039-6109\(16\)44699-2](https://doi.org/10.1016/s0039-6109(16)44699-2)

Sloane JA, Zahid A, Young CJ. (2017) Rhomboid-shaped advancement flap anoplasty to treat anal stenosis. *Tech Coloproctol.*,21(2):159-161. <https://doi.org/10.1007/s10151-016-1560-1>

Sofii I, Irianiwati, Gunadi, Handaya AY, Fauzi AR. (2021) Combination of simple advancement flap and fistulectomy to treat complex anal fistula as a complication of hemorrhoidectomy: Case report. *Ann Med Surg (Lond)*., 73:103203. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2021.103203>

Sutherland, L. M., Burchard, A. K., Matsuda, K., Sweeney, J. L., Bokey, E. L., Childs, P. A., Roberts, A. K., Waxman, B. P., & Maddern, G. J. (2002). A systematic review of stapled hemorrhoidectomy. *Archives of surgery (Chicago, Ill. : 1960)*, 137(12), 1395–1407. <https://doi.org/10.1001/archsurg.137.12.1395>

Wilson, M. S., Pope, V., Doran, H. E., Fearn, S. J., & Brough, W. A. (2002). Objective comparison of stapled anopexy and open hemorrhoidectomy: a randomized, controlled trial. *Diseases of the colon and rectum*, 45(11), 1437–1444. <https://doi.org/10.1007/s10350-004-6446-z>

Wolff, B. G., & Culp, C. E. (1988). The Whitehead hemorrhoidectomy. An unjustly maligned procedure. *Diseases of the colon and rectum*, 31(8), 587–590. <https://doi.org/10.1007/>

Післяопераційні рубцеві деформації перианальної області : сучасний стан проблеми.(огляд літератури)

Аксан Михайло

Кафедра хірургії №1 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, Київ, Україна

Address for correspondence:

Aksan Mykhailo

E-mail: aksanmv@gmail.com

Анотація: У наш час виконується безліч різноманітних оперативних втручань в перианальній ділянці та анальному каналу. Кожне із них по своєму впливає на якість подальшого життя пацієнта. Саме тому, представлений огляд літератури присвячений дослідженню проблеми післяопераційних рубцевих деформацій перианальної області, адже дана патологія є ускладненням багатьох оперативних втручань в даній області. Основною метою дослідження є проведення аналізу літературних даних в наступних напрямках: причина виникнення післяопераційних рубцевих деформацій, їх класифікація та сучасні методи лікування. Метод дослідження ґрунтувався на вивченні наукових статей, опублікованих в період з 1982 по 2017 рр. індексованих в Україні та міжнародних базах даних. Це дозволило виділити ключові моменти у кожному з напрямків аналізу та систематизувати отримані дані. При вивченні причин виникнення післяопераційних анальних стенозів можна зазначити, що найчастіше вони є наслідками виконання гемороїдектомії у різноманітних техніках. Більшість науковців наголошують на важливості профілактики виникнення анальних стенозів, яка полягає у виборі оптимального методу лікування. Систематизувавши дані літератури хочеться відзначити відсутність уніфікованого підходу щодо ведення пацієнтів з даною проблемою, а також відсутність критеріїв необхідності оперативного лікування. Переважна більшість дослідників відзначає необхідність ведення даних пацієнтів за допомогою консервативних методів, а саме коригування харчування. Щодо методів оперативного лікування необхідно зазначити наявність різноманітних методик виконання. В той же час відсутність проведених контрольованих проспективних досліджень ускладнює оцінку та повірення їх результатів. Проте беззаперечним залишається те, що всі вони ведуть до покращення життя пацієнтів та зменшення симптомів стенозу. Провівши аналіз достатньої кількості літературних даних, можна з впевненістю стверджувати, що питання післяопераційних рубцевих деформацій перианальної області, залишається недостатньо вивченим та досить актуальним в наш час.

Ключові слова: Захворювання анального каналу, геморой, післяопераційні ускладнення, хірургічні шкірні лоскути, результати лікування.

UDC: 616.72-002-056.25-053.81:616.018.4
[https://doi.org/10.32345/USMYJ.2\(131\).2022.50-55](https://doi.org/10.32345/USMYJ.2(131).2022.50-55)

Received: March 05, 2022

Accepted: May 13, 2022

Structural and functional state of bone tissue in young people with a combined course of osteoarthritis and obesity

Litvynova Anastasiia

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

Address for correspondence:

Litvynova Anastasiia

E-mail: n.litvynova@gmail.com

Abstract: *In recent years, an increase in the number of patients with osteoarthritis (OA) against the background of obesity is considered not from the point of view of mechanical stress on the joints by an overweight patient but by the active synthesis of hormone-like substances by adipose tissue, which have a metabolic effect on all processes in the body. A large number of different chemical compounds (calcium, phosphorus, magnesium, uronic acids, tartrate-resistant bone phosphatase, and a number of others) are involved in the remodeling of bone tissue, the balance between which determines the strength and mobility of the bone. Among such biochemical markers, the glycoprotein osteoprotegerin is considered. The osteoprotegerin inhibits the differentiation of osteoclast precursors into osteoclasts and also regulates their resorption in vitro and in vivo. It works by binding to RANKL on osteoblast / stromal cells, thereby blocking the RANKL-RANK ligand interaction between osteoblasts / stromal cells and osteoclast precursors.*

The aim of our study to establish the content of osteoprotegerin in the blood serum of young patients with osteoarthritis and obesity and to analyze its role in the formation of structural and functional changes in bone tissue. The work was performed on 75 young patients (average age - 30.92 ± 0.55 years) with OA, which was established in patients with various stages of obesity; for the comparison group, 50 individuals with an isolated course of OA of the same age (30.95 ± 0.55 years) and duration of anamnesis were selected; control indicators were obtained when examining 37 apparently healthy individuals. The diagnosis of OA was confirmed by a comprehensive assessment of patients' complaints, anamnesis data, objective and instrumental studies (X-ray examination of the affected joints) while focusing on the "Protocols for the management of patients with osteoarthritis." 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. The indicator of osteoprotegerin (pg / ml) (bone tissue glycoprotein) was investigated in fasting blood serum by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using FineTest EH0247 reagents, China. The prevalence of osteoporotic conditions was assessed by dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA) using the HOLOGIC Explorer QDR W Series Bone Densitometer (USA). The content of osteoprotegerin in blood serum was studied as a biochemical marker of damage to the bone and cartilage tissue. The data obtained allowed us to say that in both groups - patients with OA (92.3 ± 1.68 pg / ml) and patients with a combination of OA with obesity and increased body weight (124.03 ± 3.2 pg / ml) - there was an increase in this glycoprotein when compared with the control values (65.64 ± 0.64), ($p < 0.001$). The performed densitometric study allowed us to obtain the following results: osteopenia

was identified in 15% of patients in main group and in 36% - in comparison group; osteoporosis was identified in 24% of patients in main group and in 10% - in comparison group. The course of osteoarthritis in young people is accompanied by the formation of osteoporotic conditions, which more often (24% versus 10%), with the addition of obesity, lead to the development of osteoporosis. The development of osteoporotic changes in patients with osteoarthritis and in combination with obesity is accompanied by an increase in the synthesis of osteoprotegerin, a glycoprotein involved in the processes of bone tissue remodeling.

Key words: [body mass index](#), [obesity](#), [osteoarthritis](#), [osteoblasts](#), [osteoclast](#), [osteoprotegerin](#).

Introduction

Bone tissue is considered as a mobile, metabolically active formation that performs a large number of functions in the body, the main of which is the supporting one, due to the structuring of the spine and bones. The ratio of the processes of synthesis and catabolism of the main cellular elements (osteoblasts and osteoclasts) allows maintaining bone homeostasis. Bone metabolites are calcium (the main element), phosphorus, and magnesium (Hunter, & Bierma-Zeinstra, 2019; Oliveira, Vullings, & van de Loo, 2020).

The ratio of these macronutrients determines its state, structure, and architectonics, thereby ensuring strength, mobility, and relative stability. At the same time, a large number of diseases have been established, the so-called. calcium-dependent, in which an increased requirement is imposed on the main element of its structure - consumption for the implementation of various functions of the body. These nosologies include: diseases of the digestive tract, cardiovascular (arterial hypertension, ischemic heart disease), endocrine diseases (diabetes mellitus), kidney disease, and a number of others. The development and course of such nosological forms increase the body's need for calcium, thereby contributing to its leaching from the bones. Among such diseases are osteoarthritis (OA) and obesity (OB) (Thijssen, van Caam, & van der Kraan, 2015).

The prevalence of obesity is so high that the World Health Organisation (WHO) has declared an epidemic of this condition. For example, from 1975 to 2020, the number of obese people worldwide more than tripled. In 2020, there were over 1.9 billion adults (39%) over 18 years old who were overweight, including 39% of men and 40% of women. Over 650 million (about 13%) were obese (11% of men and 15% of women). In

2020, due to quarantine and limited movement, the number of obese people in Ukraine increased by 40% (Vina & Kwok, 2018; Yakovenko et al., 2019).

At the same time, the prevalence of osteoarthritis in different countries of the world reaches 29%, and in people over 60 years old - 97%. In the United States, rheumatic joint diseases have been diagnosed in more than 30 million people over 35 years old. Due to the fact that age is considered the most important independent risk factor for the development of osteoarthritis (OA), then, given the global trend towards aging in the population, a significant increase in this pathology in the structure of the population's morbidity is expected (Llorente, García-Castañeda, Valero, González-Álvarez, & Castañeda, 2020).

In recent years, an increase in the number of patients with OA against the background of obesity is considered not from the point of view of mechanical stress on the joints by an overweight patient but by the active synthesis of hormone-like substances by adipose tissue, which have a metabolic effect on all processes in the body (Oliveira, Vullings, & van de Loo, 2020). The next important factor of an unfavorable combination of OA and obesity is a change in the structure of bone tissue - the formation of osteoporotic conditions as a result of a disturbance in the equilibrium processes in the synthesis and catabolism of the bone matrix (Thijssen, van Caam, & van der Kraan, 2015).

A large number of different chemical compounds (calcium, phosphorus, magnesium, uronic acids, tartrate-resistant bone phosphatase, and a number of others) are involved in the remodeling of bone tissue, the balance between which determines the strength and mobility of the bone. Among such biochemical markers, the glycopro-

tein osteoprotegerin (OPG) is considered (Cawley et al., 2020).

Osteoprotegerin is a cytokine member of the tumor necrosis factor (TNF) receptor superfamily that can suppress osteoclast synthesis. It is a major glycoprotein consisting of 401 amino acid residues organized into 7 structural domains (Greenhill, 2020).

The OPG inhibits the differentiation of osteoclast precursors into osteoclasts and also regulates their resorption in vitro and in vivo. It works by binding to RANKL on osteoblast / stromal cells, thereby blocking the RANKL-RANK ligand interaction between osteoblasts / stromal cells and osteoclast precursors (Stejskal et al., 2001). Thus, bone remodeling processes are the site of OPG application.

Aim

The aim of our study: to establish the content of osteoprotegerin in the blood serum of young patients with osteoarthritis and obesity and to analyze its role in the formation of structural and functional changes in bone tissue.

Methods

The work was performed on 75 young patients (average age - 30.92 ± 0.55 years) with OA, which was established in patients with various stages of obesity. For the comparison group, 50 individuals with an isolated course of OA of the same age (30.95 ± 0.55 years) and duration of anamnesis were selected. Control indicators were obtained when examining 37 apparently healthy individuals.

The condition for inclusion in the study was the signing of an informed consent recommended by the ethical committees for biomedical research of Ukrainian legislation on health protection, the Declaration of Helsinki 2000, and the directives of the European Society 86/609 on the participation of people in biomedical research.

Exclusion criteria: concomitant pathology of the digestive system, cardiovascular and respiratory systems, diabetes mellitus, thyroid disease, systemic connective tissue diseases, kidney disease, oncopathology.

The diagnosis of OA was confirmed by a comprehensive assessment of patients' complaints, anamnesis data, objective and instrumental studies (X-ray examination of the affected joints)

while focusing on the "Protocols for the management of patients with osteoarthritis." (Hochberg et al., 2012; Kellgren & Lawrence, 1957).

Obesity was diagnosed based on the recommendations and classification criteria of the WHO (1997); The severity of obesity was assessed according to the criteria of the International Diabetes Federation (IDF, 2005) with the calculation of the body mass index (BMI) according to the Quetelet formula: $BMI = \text{body weight (kg)} / \text{height (m}^2\text{)}$.

The indicator of osteoprotegerin (pg / ml) (bone tissue glycoprotein) was investigated in fasting blood serum by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using FineTest EH0247 reagents, China.

The prevalence of osteoporotic conditions was assessed by dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA) using the HOLOGIC Explorer QDR W Series Bone Densitometer (USA).

Statistical analysis was performed using the software package "Statistica 10.0" and Excel 2010. 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

The clinical picture of the disease was characterized by the predominant inclusion of large joints of the lower extremities in the process. Thus, the damage of the hip joints was registered in 16% of cases. The involvement of the knee joints in the process was noted in 40% of patients; changes in the small joints of the hands were registered somewhat less frequently. In patients of the comparison group, the localization of the process corresponded to that (Table 1).

Moreover, in the main group, the X-ray stage of the articular changes met the following criteria. So, stage 1 was registered in 28% of cases; stage 2 was observed in 51% of patients and stage 3 of the disease was inherent in 21% of patients. In the comparison group, these changes corresponded to 18%, 68%, and 14% of patients.

The assessment of the structural and functional state of bone tissue was carried out when interpreting the indicators of bone mineral density (BMD) obtained during instrumental studies. The

performed densitometric study allowed us to obtain the following results (Table 2).

The content of osteoprotegerin in blood serum was studied as a biochemical marker of damage to the bone and cartilage tissue. The data obtained allowed us to say that in both groups - patients with OA (92.3 ± 1.68 pg / ml) and patients with a combination of OA with obesity and increased body weight (124.03 ± 3.2 pg / ml) - there was an increase in this glycoprotein when compared with the control values (65.64 ± 0.64), ($p < 0.001$).

In the main group of individuals, the OPG activity was determined taking into account the dynamics of BMI (Table 3).

The content of OPG was evaluated taking into account the state of bone mineral density. Thus, in patients of the main group with osteopenia, the content of OPG in the serum corresponded to 108.43 ± 0.48 pg/ ml, in the comparison group - 84.86 ± 0.87 pg / ml. In the development of osteoporosis, this value exceeded the control values, but was slightly lower than with osteopenia: 99.94 ± 1.1 and 73.57 ± 1.66 pg/ml, respectively.

Thus, the course of osteoarthritis can be accompanied by the formation of osteoporotic conditions, which is facilitated by the formation of

Localization of the affected joints	Groups of patients with OA			
	main group (n=75)		comparison group (n=50)	
	aбс.	%	aбс.	%
Knee	30	40	32	64
Coxal	12	16	10	20
Knee+ coxal	25	33	4	8
Simultaneous involvement of many joints	8	11	4	8

Table 1. Frequency of involvement of limb joints in patients with OA

biologically active substances by adipocytes and an increase in the content of osteoprotegerin (Litvynova 2022).

Conclusions

The course of osteoarthritis in young people is accompanied by the formation of osteoporotic conditions, which more often (24% versus 10%), with the addition of obesity, lead to the development of osteoporosis.

The development of osteoporotic changes in patients with osteoarthritis and in combination

Patients with osteoarthritis			Structural and functional state of bone tissue according to DEXA data					
			osteopenia		osteoporosis		without changes	
Quantity	aбс.	%	aбс.	%	aбс.	%	aбс.	%
Main group	75	100,0	11	15	18	24	46	61
Comparison group	50	100,0	8	16	5	10	37	74

Table 2. Frequency and nature of absorptiometrically verified disorders of the structural and functional state of bone tissue in patients with osteoarthritis

BMI indicator (n=37)	BMI indicator			
	normal (n=50)	overweight (n=22)	obesity stage 1 (n=31)	obesity stage 2 (n=22)
$65,64 \pm 0,64$	$92,29 \pm 1,5^*$	$111,4 \pm 1,45 \text{ *#}$	$110,58 \pm 2,41 \text{ *#}$	$155,61 \pm 6,54 \text{ *#}^{\wedge}$

Notes: * statistical significance of differences relative to the control group $p < 0.0001$; # statistical significance of differences relative to the main group $p < 0.0001$; ^ statistical significance of differences relative to the group of patients with OA and increased body weight $p < 0.0001$;” Statistical significance of differences relative to the group of patients with OA and OB 1 $p < 0.0001$.

Table 3. The content of osteoprotegerin (pg / ml) taking into account BMI in patients with osteoarthritis

with obesity is accompanied by an increase in the synthesis of osteoprotegerin, a glycoprotein involved in the processes of bone tissue remodeling.

The examination of osteoprotegerin in the blood serum of patients with osteoarthritis can be used as a marker of osteoporotic conditions.

Financing

This study was not funded.

Conflict of interest

There was no conflict of interest during the study.

Consent to publication.

Litvynova Anastasiia agree to the publication.

ORCID ID and AUTHORS CONTRIBUTION

[0000-0002-4229-3871](#) (A,B,C,D,E,F) Litvynova 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

- Hochberg, M. C., Altman, R. D., April, K. T., Benkhalti, M., Guyatt, G., McGowan, J., Towheed, T., Welch, V., Wells, G., Tugwell, P., & American College of Rheumatology (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>
- Cawley, K. M., Bustamante-Gomez, N. C., Guha, A. G., MacLeod, R. S., Xiong, J., Gubrij, I., Liu, Y., Mulkey, R., Palmieri, M., Thostenson, J. D., Goellner, J. J., & O'Brien, C. A. (2020). Local Production of Osteoprotegerin by Osteoblasts Suppresses Bone Resorption. *Cell reports*, 32(10), 108052. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.108052>
- Greenhill C. (2020). Osteoprotegerin sources examined. *Nature reviews. Endocrinology*, 16(12), 678. <https://doi.org/10.1038/s41574-020-00428-3>
- Hunter, D. J., & Bierma-Zeinstra, S. (2019). Osteoarthritis. *Lancet (London, England)*, 393(10182), 1745–1759. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30417-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30417-9)
- 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>
- Litvynova A. (2022). Role interleukin 18 in the course and progression of osteoarthritis in patients with obesity. *Ukrainian Scientific Medical Youth Journal*, 128(1), 50-56. [https://doi.org/10.32345/USMJ.1\(128\).2022.50-56](https://doi.org/10.32345/USMJ.1(128).2022.50-56)
- Llorente, I., García-Castañeda, N., Valero, C., González-Álvaro, I., & Castañeda, S. (2020). Osteoporosis in Rheumatoid Arthritis: Dangerous Liaisons. *Frontiers in medicine*, 7, 601618. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.601618>
- Oliveira, M. C., Vullings, J., & van de Loo, F. (2020). Osteoporosis and osteoarthritis are two sides of the same coin paid for obesity. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 70, 110486. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2019.04.001>
- Stejskal, D., Bartek, J., Pastorková, R., Růžicka, V., Oral, I., & Horalík, D. (2001). Osteoprotegerin, RANK, RANKL. *Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czechoslovakia*, 145(2), 61–64. <https://doi.org/10.5507/bp.2001.013>
- Thijssen, E., van Caam, A., & van der Kraan, P. M. (2015). Obesity and osteoarthritis, more than just wear and tear: pivotal roles for inflamed adipose tissue and dyslipidaemia in obesity-induced osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford, England)*, 54(4), 588–600. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keu464>
- Vina, E. R., & Kwok, C. K. (2018). Epidemiology of osteoarthritis: literature update. *Current opinion in rheumatology*, 30(2), 160–167. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000479>
- Yakovenko, V., Henn, L., Bettendorf, M., Zelinska, N., Soloviova, G., Hoffmann, G. F., & Grulich-Henn, J. (2019). Risk Factors for Childhood Overweight and Obesity in Ukraine and Germany. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*, 11(3), 247–252. <https://doi.org/10.4274/jcrpe.galenos.2019.2018.0157>

Структурно-функціональний стан кісткової тканини у людей молодого віку з комбінованим перебігом остеоартриту та ожиріння

Літвинова Анастасія

Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

Address for correspondence:

Litvynova Anastasiia

E-mail: n.litvynova@gmail.com

Анотація: В останні роки збільшення кількості хворих на остеоартрит на тлі ожиріння розглядається не так з позиції механічного навантаження на суглоби хворих із зайвою вагою, скільки активного синтезу гормоноподібних речовин жирової тканини, які надають метаболічний вплив на всі процеси в організмі. Велика кількість різноманітних хімічних сполук (кальцій, фосфор, магній, уронові кислоти, тартратрезистентна кісткова фосфатаза та ряд інших) бере участь у ремоделюванні кісткової тканини, баланс між якими визначає міцність і рухливість кістки. Серед таких біохімічних маркерів розглядається глікопротеїн остеопротегерин. Остеопротегерин пригнічує диференціацію попередників остеокластів в остеокласти, а також регулює їх резорбцію *in vitro* та *in vivo*. Він діє шляхом зв'язування з RANKL на остеобластах / стромальних клітинах, блокуючи тим самим взаємодію ліганду RANKL-RANK між остеобластами / стромальними клітинами та попередниками остеокластів. Мета нашого дослідження: встановити вміст остеопротегерину в сироватці крові молодих пацієнтів з остеоартритом та ожирінням та проаналізувати його роль у формуванні структурно-функціональних змін кісткової тканини.

Робота виконана на 75 пацієнтів молодого віку (середній вік – $30,92 \pm 0,55$ років) з ОА, який був встановлений у пацієнтів з різними стадіями ожиріння; для групи порівняння відібрано 50 осіб з ізолюваним перебігом ОА такого ж віку ($30,95 \pm 0,55$ року) та тривалості анамнезу; контрольні показники отримано при обстеженні 37 умовно здорових осіб. Діагноз ОА підтверджено комплексною оцінкою скарг пацієнтів, даних анамнезу, об'єктивних та інструментальних досліджень (рентгенологічне дослідження уражених суглобів) з акцентом на «Протоколи ведення хворих на остеоартрит». Наявність та тяжкість ожиріння оцінювали за критеріями Міжнародної діабетичної федерації (IDF, 2005) на основі розрахунку індексу маси тіла (ІМТ) за формулою Кеттла. Показник остеопротегерину (пг/мл) (глікопротеїну кісткової тканини) досліджували в сироватці крові натще методом імуоферментного аналізу (ІФА) з використанням реагентів FineTest EH0247, Китай. Поширеність остеопоротичних станів оцінювали за допомогою подвійної рентгенівської абсорбціометрії (DEXA) з використанням кісткового денситометра HOLOGIC Explorer QDR серії W (США).

Досліджено вміст остеопротегерину в сироватці крові як біохімічного маркера ураження кістково-хрящової тканини. Отримані дані дозволили стверджувати, що в обох групах – хворих на ОА ($92,3 \pm 1,68$ пг/мл) та пацієнтів із поєднанням ОА з ожирінням та підвищеною масою тіла ($124,03 \pm 3,2$ пг/мл) – спостерігалось збільшення цього глікопротеїну при порівнянні з контрольними значеннями ($65,64 \pm 0,64$), ($p < 0,001$). Проведене денситометричне дослідження дозволило отримати наступні результати: остеопенія була встановлена у 15 % пацієнтів в основній групі та 36 % у групі порівняння; остеопороз встановили у 24 % пацієнтів в основній групі та 10 % пацієнтів у групі порівняння. Перебіг остеоартриту у молодих людей супроводжується формуванням остеопорозних станів, які частіше (24% проти 10%), на фоні ожиріння, призводять до розвитку остеопорозу. Розвиток остеопоротичних змін у хворих на остеоартрит та в поєднанні з ожирінням супроводжується збільшенням синтезу остеопротегерину – глікопротеїну, що бере участь у процесах ремоделювання кісткової тканини.

Ключові слова: індекс маси тіла, ожиріння, остеокласти, остеоартрит, остеобласти, остеопротегерин.

UDC: 616.33/.34-005.1-085
[https://doi.org/10.32345/USMYJ.2\(131\).2022.56-60](https://doi.org/10.32345/USMYJ.2(131).2022.56-60)

Received: January 31, 2022

Accepted: May 19, 2022

Tactics of therapy for acute gastrointestinal bleeding

Pliuta Irina

Department of Surgery, Anesthesiology and Intensive Care of Postgraduate Education,
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Address for correspondence:

Pliuta Irina

E-mail: mdplyuta@gmail.com

Abstract: *The number of patients with non-varicose acute gastrointestinal bleeding who need anti-coagulants has increased in the last decade. The choice of method and amount of safe therapy in case of acute gastrointestinal bleeding is complicated. A reasonable optimal balance of therapy between hypo- and hypercoagulant components was determined on the basis of an objective assessment of risk factors for re-bleeding and thromboembolic complications. A council of surgeons, resuscitators and cardiologists decided on the rationality of anticoagulant therapy and its scope. With a low risk of recurrent bleeding and a high risk of thromboembolic complications, hemostatic therapy (tranexamic acid, ethamsylate) was combined with the introduction of low molecular weight heparin (bemiparin) in prophylactic doses. An important parameter for the appointment of conservative therapy were thromboelastography. The data obtained indicate the safety of hemostatic and thromboprophylactic therapy (the level of re-bleeding did not differ from the level of bleeding without the use of low molecular weight heparins, according to the literature). Stroke was observed in only 1 patient. The complexity, multifactorial and diversity of clinical conditions of patients with acute gastrointestinal bleeding indicates the need for further study of the treatment problem.*

Key words: [Anticoagulants](#), [blood coagulation](#), [hemostasis](#), [gastrointestinal hemorrhage](#).

Introduction

The number of patients with non-varicea acute gastrointestinal bleeding is steadily increasing (Lau, L. H., & Sung, J. J. (2021); Yen et al. (2021); Gralnek et al (2021). The proportion of patients requiring anticoagulants has increased in the last decade. Given that this therapy is vital in most cases, the choice of method and amount of safe therapy in case of acute gastrointestinal bleeding is difficult. An individual approach, temporary suspension or replacement with safer drugs is required (Tarasenko et al (2021); Baron et al (2013); Little et al (2021). This requires the development of an appropriate algorithm to avoid thromboembolic complications and hem-

orrhagic complications in the form of recurrent bleeding. The decision on the amount of therapy depends on the balance between thrombotic risks in a particular patient compared with hemorrhagic risk (Vivas D et al (2018), Глумчер Ф.С. et al (2016)., Тарасенко С.А. et al (2020). An objective assessment of both risks helped to find a reasonable optimal balance between hypo- and hypercoagulation; correct understanding and application of safe time intervals. Preoperative risk assessment of thromboembolic and hemorrhagic complications. Preoperative assessment of the need for continued or discontinued antiplatelet/ anticoagulant therapy should be based on several factors, assessing the significance of each.

Aim

The aim of current study is optimization of anticoagulant and antithrombotic therapy in patients with gastrointestinal bleeding.

Methods

We observed 112 patients with non-varicose acute gastrointestinal bleeding. Demographics are shown in Table 1.

Sex	Number	%
Women	36	32,1
Men	76	67,9
Total	112	100

Table 1. Demographic data of the compared groups.

All of them studied the hemostasis system. The state of coagulation, anticoagulation and fibrinolytic systems, as well as platelet hemostasis in 30 (26.8%) patients with mild blood loss, 54 (48.2%) - with moderate severity, 24 (21.4%) - with severe . and 4 (3.6 %). We observed 112 patients with non-varicose acute gastrointestinal bleeding. All of them studied the hemostasis system. The state of coagulation, anticoagulation and fibrinolytic systems, as well as platelet hemostasis in 30 (26.8%) patients with mild blood loss, 54 (48.2%) - with moderate severity, 24 (21.4%) – with severe, and 4 (3.6%) - with extremely severe blood loss.

The system of hemostasis – coagulation, anticoagulation and fibrinolytic systems, as well as platelet hemostasis in 30 (26.8%) patients with mild blood loss, 54 (48.2%) - with moderate severity, 24 (21.4%) - with heavy. and 4 (3.6%) - with extremely severe blood loss. Blood counts of almost healthy people served as a control.

Depending on the endoscopic picture in patients with peptic ulcer disease, there are active (type Forrest Ia or Ib) and bleeding (type Forrest II or III). Endoscopic examination allows to verify the source of bleeding in the upper gastrointestinal tract (Table 2).

Endoscopic changes can also judge the risk of early recurrence of bleeding.

After a comprehensive examination of the patient used a scale of assessment and prognosis, the risk of re-bleeding in acute gastrointestinal bleeding - Glasgow Blatchford Glasgow-Blatchford score (GBS).

Characteristics of bleeding	Number	%
Forrest I	7	6,3
Forrest IIa	24	21,4
Forrest IIc, III	69	72,3
Total	112	100

Table 2 . Distribution of patients with acute gastrointestinal bleeding according to Forrest II.

The calculation of the parameters of the Glasgow Blatchford scale was performed using an online calculator at the link <https://www.mdcalc.com/glasgow-blatchford-bleeding-score-gbs>.

Indicators up to 2 points (according to some authors up to 5 points) indicated a low probability of re-bleeding, the possibility of outpatient treatment. Starting with 3 points, patients were hospitalized, intensive care and observation. With an increase in pain > 6, the risk of secondary bleeding was high.

In order to assess the risk of thromboembolic complications, the values of the parameters of coagulation, anticoagulation and fibrinolytic systems, as well as platelet hemostasis were used. The complexity of this buffer system, many indicators and the length of their determination forced us to turn to determine the parameters of thromboelastography (TEG).

Consideration of the risk ratio of secondary acute gastrointestinal bleeding was the basis for the appointment of therapy that would be aimed at the prevention of thromboembolic complications.

Emergency endoscopy in the presence of direct symptoms of acute bleeding from gastrointestinal tract. Endoscopy is considered the gold standard of diagnosis and intervention. It was performed within 24 hours of treatment to diagnose and treat active bleeding and to prevent re-bleeding, and not wait more than 24 hours. Detection of blood in the wash water during the nasogastric tube confirms the bleeding.

Treatment of acute gastroduodenal bleeding has always started with conservative therapy (primarily infusion-transfusion) and endoscopic stop, which were carried out in parallel with the subsequent dynamic examination of the patient.

In the presence of indications (bleeding Forrest I, IIa - arterial bleeding or at the bottom of the ulcer thrombosed artery of significant size with

traces of recent bleeding) we used a combined method of therapeutic endoscopy - thermocoagulation and injection hemostasis (14 observations - 12.5%). Many authors provide convincing evidence in favor of such a combination in the treatment of patients with very severe ulcerative hemorrhage (Lau, J. Y. et al... & Li, A. K. (1997); Chung S.S, et al. (1997); Lau J.Y., et al (1999). Injectable hemostasis consisted of introducing a solution of adrenaline (dilution 1: 100,000) into the bleeding area.

Results and Discussion

In 1 patient after endoscopic biopsy and histological examination, further intervention was performed on the verified tumor.

In 31 patients there was antithrombotic therapy. The algorithm for its assignment was as follows. The risks of re-bleeding and thromboembolic complications were compared.

According to the parameters of the Glasgow Blatchford scale, the risk of recurrence of bleeding and the prognosis of treatment results were determined. From 2 to 5 points the prognosis was favorable, the likelihood of recurrent bleeding is negligible. In the group of patients with such indicators, thromboprophylaxis, if necessary, was relatively safe.

A score of ≥ 6 indicated a high risk of gastrointestinal bleeding recurrence; even if there is evidence that prior to the prevention of thromboembolic complications, the purpose and scope of it was carried out individually, in consultation with specialists. Factors that indicate the desired thromboprophylaxis and high risk of thromboembolic complications included:

- Stroke with possible prophylactic use of antiplatelet agents or low molecular weight heparins;
- Diseases of the cardiovascular system with possible prophylactic administration of antiplatelet agents or low molecular weight heparins;
- Varicose veins of the lower extremities in the anamnesis or detected during the examination.

Thromboelastography (TEG) data were an important parameter for the appointment of conservative therapy.

The state of "norm" did not require drug anticoagulant therapy, and the "state of coagulation

factor deficiency" involved the correction of coagulation-anticoagulation factor of tranexamic or aminocaproic acid systems, etamsylate.

Thromboelastography in the state of hypercoagulation was characterized by the following parameters: R (time delay of the beginning of thrombus formation) - reduced <3 ' ; angle α (alpha angle - involved in the curve at the point K, N - 54-80) - increased $> 80^\circ$; K (time from the end of R to reaching the clot) - shortened <0.5 ' ; MA (maximum amplitude - clot strength) - increased > 78 mm.

The value of TEG in "disseminated intravascular coagulation syndrome - (early stage) was characterized by accelerated thrombus formation and disintegration: R - reduced <3 ' ; angle α - increased $> 80^\circ$; K - shortened <0.5 ' ; MA - increased > 78 mm; LY30 - % of thrombus lysis for 30 ' 9%.

Thromboelastography in DIC syndrome - late stage: angle $<54^\circ$; K - increased > 3 ' ; R > 9 ' ; MA - reduced <54 mm; K - extended > 9 minutes ('); MA - maximum amplitude > 78 mm.

All patients with acute gastrointestinal bleeding and varicose veins of the lower extremities were required to use compression underwear or elastic bandages; topically applied tranexamic gel and heparin gel. Assignment of prophylactic doses of low molecular weight heparin bemiparin - 2500 and 3500 IU (prophylactic doses) with a predominance of risk factors for thrombosis over the risk of re-bleeding; the decisive factors were TEG indicators. Therapy was started 10-12 hours after hemostasis and the start of drug hemostatic therapy.

In cases of stroke and cardiovascular disease, with possible prophylactic use of antiplatelet agents, the latter was canceled. After intensive hemostatic treatment (endoscopic hemostasis and conservative therapy) continued correction of cardiovascular disorders (correction of blood pressure, heart rate, etc.) in conjunction with cardiologists. A council of surgeons, resuscitators and cardiologists decided on the rationality of anticoagulant therapy and its scope. The risks of recurrent bleeding and the likelihood of thromboembolic complications were considered. TEG indicators were crucial; they were also indicators of the effectiveness of treatment (3-7 days after starting therapy).

The dynamics of TEG (for 3 and 5 days) showed a change in parameters approaching the state of “normal”. The dynamics of conditions characterized as “state of coagulation factor deficiency” or increase in the time of formation and maturation of the thrombus was not observed.

Only 4 patients (12.8%) had recurrent bleeding; in 1 case - a patient with gastric cancer, in connection with which, after histological verification of the diagnosis, radical surgery was performed. In 2 cases, repeated endoscopic coagulation and injection of adrenaline into the surrounding tissues allowed to achieve a stable hemostatic effect.

The results obtained indicate the safety of individual thromboprophylaxis in patients with acute gastrointestinal bleeding, taking into account risk factors. Repeated bleeding (12.8%) corresponds to the level of repeated bleeding according to other authors.

Accounting for thromboembolism showed the following. Acute cerebrovascular disorders were observed in 1 patient (32%). Carrying out of the corresponding therapy allowed to restore dysfunction for 4 weeks. Circulatory disorders in the extremities (arterial or venous) were not observed.

Conclusion

1. Conservative therapy in patients with acute gastrointestinal bleeding should take into ac-

count the risks of both: recurrent bleeding and thromboembolic complications.

2. The results of individual complex therapy indicate the safety and effectiveness of thromboprophylaxis.
3. The complexity, multifactorial and diversity of clinical conditions in patients with acute gastrointestinal bleeding indicates the need for further study of this problem.

Financing

This study did not receive funding.

Conflict of interests

None of the authors received research grants, speaker's fees from any companies and is not a member of commissions.

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

[0000-0002-6471-6150](https://orcid.org/0000-0002-6471-6150) (A,B,C,D E,F) Pliuta Iryna

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

REFERENCES

- Baron, T. H., Kamath, P. S., & McBane, R. D. (2013). Antithrombotic therapy and invasive procedures. *The New England journal of medicine*, 369(11), 1079–1080. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1308259>
- Chung, S. S., Lau, J. Y., Sung, J. J., Chan, A. C., Lai, C. W., Ng, E. K., Chan, F. K., Yung, M. Y., & Li, A. K. (1997). Randomised comparison between adrenaline injection alone and adrenaline injection plus heat probe treatment for actively bleeding ulcers. *BMJ (Clinical research ed.)*, 314(7090), 1307 – 1311. <https://doi.org/10.1136/bmj.314.7090.1307>
- Gralnek, I. M., Stanley, A. J., Morris, A. J., Camus, M., Lau, J., Lanis, A., Laursen, S. B., Radaelli, F., Papanikolaou, I. S., Cúrdia Gonçalves, T., Dinis-Ribeiro, M., Awadie, H., Braun, G., de Groot, N., Udd, M., Sanchez-Yague, A., Neeman, Z., & van Hooft, J. E. (2021). Endoscopic diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage (NVUGIH): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2021. *Endoscopy*, 53(3), 300–332. <https://doi.org/10.1055/a-1369-5274>
- Lau, J. Y., Sung, J. J., Chan, A. C., Lai, G. W., Lau, J. T., Ng, E. K., Chung, S. C., & Li, A. K. (1997). Stigmata of hemorrhage in bleeding peptic ulcers: an interobserver agreement study among international experts. *Gastrointestinal endoscopy*, 46(1), 33–36. [https://doi.org/10.1016/s0016-5107\(97\)70206-2](https://doi.org/10.1016/s0016-5107(97)70206-2)
- Lau, J. Y., Sung, J. J., Lam, Y. H., Chan, A. C., Ng, E. K., Lee, D. W., Chan, F. K., Suen, R. C., & Chung, S. C. (1999). Endoscopic retreatment compared with surgery in patients with recurrent bleeding after initial endoscopic control of bleeding ulcers. *The New England journal of medicine*, 340(10), 751–756. <https://doi.org/10.1056/NEJM199903113401002>
- Lau, L., & Sung, J. (2021). Treatment of upper gastrointestinal bleeding in 2020: New techniques and outcomes. *Digestive endoscopy : official journal of the Japan Gastroenterological Endoscopy Society*, 33(1), 83–94. <https://doi.org/10.1111/den.13674>
- Little, D., Robertson, T., Douketis, J., Dionne, J. C., Holbrook, A., Xenodemetropoulos, T., & Siegal, D. M. (2021). Management of antithrombotic therapy after gastrointestinal bleeding: A mixed methods study of health-care providers. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*, 19(1), 153–160. <https://doi.org/10.1111/jth.15111>

Rushay, A. K., & Pliuta, I. I. (2021). Профілактика тромбозів у хворих зі шлунково-кишковими кровотечами, антикоагулянтна терапія: літературний огляд. EMERGENCY MEDICINE, 17(8), 20-23. <http://dx.doi.org/10.22141/2224-0586.17.8.2021.245568>

Suslov, G. G., & Maznichenko, V. A. (2020). Периоперационный менеджмент антитромботических препаратов. EMERGENCY MEDICINE, 16(7-8), 93-105. <https://doi.org/10.22141/2224-0586.16.7-8.2020.223710>

Tarasenko, S. O., Dubrov, S. O., & Suslov, G. G. (2021). i Maznichenko, VA 2021. *Anticoagulant and antiplatelet therapy in the perioperative period. Pain, anaesthesia & intensiv care*, 1(94), 65-77. [https://doi.org/10.25284/2519-2078.1\(94\).2021.230618](https://doi.org/10.25284/2519-2078.1(94).2021.230618)

Vivas, D., Roldán, I., Ferrandis, R., Marín, F., Roldán, V., Tello-Montoliu, A., Ruiz-Nodar, J. M., Gómez-Doblas, J. J., Martín, A., Llau, J. V., Ramos-Gallo, M. J., Muñoz, R., Arcelus, J. I., Leyva, F., Alberca, F., Oliva, R., Gómez, A. M., Montero, C., Arikan, F., Ley, L., ... Expert reviewers (2018). Perioperative and Periprocedural Management of Anti-thrombotic Therapy: Consensus Document of SEC, SEDAR, SEACV, SECTCV, AEC, SECPRE, SEPD, SEGO, SEHH, SETH, SEMERGEN, SEMFYC, SEMG, SEMICYUC, SEMI, SEMES, SEPAR, SENEC, SEO, SEPA, SERVEI, SECOT and AEU. *Revista española de cardiología (English ed.)*, 71(7), 553–564. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2018.01.029>

Yen, H. H., Wu, P. Y., Chen, M. F., Lin, W. C., Tsai, C. L., & Lin, K. P. (2021). Current Status and Future Perspective of Artificial Intelligence in the Management of Peptic Ulcer Bleeding: A Review of Recent Literature. *Journal of clinical medicine*, 10(16), 3527. <https://doi.org/10.3390/jcm10163527>

Глумчер Ф.С. и др.(2016). Тромбоэмболия легочной артерии. Киев. Издатель Заславский А.Ю. 523 с.

Кропачева, Е. С., Хакимова, М. Б., Кривошеева, Е. Н., Землянская, О. А., & Панченко, Е. П. (2021). Тяжелые желудочно-кишечные кровотечения у больных с фибрилляцией предсердий, получающих пероральные антикоагулянты (по данным двадцатилетнего наблюдения в рамках РЕГИстра длительной Анти тромботической Терапии-РЕГАТА). *Терапевтический архив*, 93(9), 1037-1043.

Тактика терапії при гострих шлунково-кишкових кровотеч

Плюта Ірина

Кафедри хірургії, анестезіології та інтенсивної терапії післядипломної освіти
Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, Київ, Україна

Address for correspondence:

Pliuta Irina

E-mail: mdplyuta@gmail.com

Анотація: Питома вага пацієнтів з неварикозними гострими шлунково-кишковими кровотечами, які потребують антикоагулянтів, збільшується в останнє десятиліття. Вибір способу та обсягу безпечної терапії у разі виникнення гострих кишково-шлункових кровотеч ускладняється. Було визначено обґрунтований оптимальний баланс терапії між гіпо- та гіперкоагуляційними складовими на основі об'єктивної оцінки факторів ризику повторної кровотечі та тромбоемболічних ускладнень. Консиліум у складі хірургів, реаніматологів та кардіологів вирішував раціональність проведення антикоагулянтної терапії та її обсяг. При низькому ризику повторних кровотеч і високому ризику тромбоемболічних ускладнень гемостатична терапія (транексамова кислота, етамзілат) поєднувалася введенням низькомолекулярного гепарину беміпаріну в профілактичних дозах. Важливим параметром для призначення обсягу консервативної терапії були показники тромбоеластографії. Отримані дані свідчать про безпеку застосування гемостатичної та тромбoproфілактичної терапії (рівень повторних кровотеч не відрізнявся від рівня кровотеч без застосування низькомолекулярних гепаринів, за даними літератури). Інсульт головного мозку спостерігався лише у 1 хворого. Складність, багатфакторність та різноманітність клінічних станів хворих з гострими шлунково-кишковими кровотечами свідчить про необхідність подальшого вивчення проблеми лікування.

Ключові слова: Антикоагулянти, згортання крові, гемостаз, шлунково-кишкові кровотечі.

PHARMACY, INDUSTRIAL PHARMACY /
ФАРМАЦІЯ, ПРОМИСЛОВА ФАРМАЦІЯ

UDC: 616.36-002-06:616-001.45]-08
[https://doi.org/10.32345/USMYJ.2\(131\).2022.61-69](https://doi.org/10.32345/USMYJ.2(131).2022.61-69)

Received: March 12, 2022

Accepted: May 17, 2022

Effectiveness of reactive hepatitis therapy in injured with ballistic wounds

Savichan Kyrlyo

Military Therapy Department, Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv, Ukraine

Address for correspondence:

Savichan Kyrlyo

E-mail: k.savichan@gmail.com

Abstract: *Reactive hepatitis complicates the treatment of ballistic wounds. The aim of our study was to study the clinical and pharmacoeconomic effectiveness of the treatment of reactive hepatitis in the wounded. A prospective study of 112 wounded servicemen with increased transaminase activity was randomized into three groups: group I received arginine glutamate intravenously for 10 days, group II received phosphatidylcholine intravenously for 10 days, and group III received standard treatment. In the presence of hypoalbuminemia, the wounded received intravenous infusions of albumin to normalize its level in serum. The initial level of alanine aminotransferases was 62.5 in group I patients [50.5; 80.0] IU / l, in the second group - 64.0 [48.5; 83.0] IU / l and 62.0 [47.0; 85.5] IU / l, respectively, in group III ($p > 0.05$ according to the Mann-Whitney test). In the period up to 14 days after injury, alanine aminotransferase levels decreased significantly in all groups ($p < 0.05$ according to Wilcoxon's test) and amounted to 38.5 in group I [34.0; 63.5] IU / l, in the second group 46.0 [32.0; 62.5] IU / l, in group III 50.0 [40.0; 78.0] IU / l ($p = 0.014$ according to the Mann-Whitney test compared to group I). In 14 and more days after injury in all groups the average concentration of alanine aminotransferases was significantly lower compared to the previous study period ($p < 0.05$ according to Wilcoxon's test): in group I the concentration of alanine aminotransferases was 33.0 [29.8; 40.0] IU / l ($p = 0.048$, $p < 0.001$ according to the Mann-Whitney test in comparison with group II and III, respectively), in group II - up to 38.0 [31.0; 62.0] and in group III to 48.0 [39.5; 69.0] ($p = 0.014$ according to the Mann-Whitney test compared to group II). Also, there was a tendency to reduce the frequency of complications from internal organs: in 13% (8 of 63) patients of groups I and II, compared with 27% (13 of 49) of group III ($p = 0.063$). Significantly decreased both the duration of treatment in the intensive care unit: in group I (4.2 ± 1.8) days, compared with group III (7.4 ± 6.0) days, $p = 0.012$, and the duration of total hospital stay (20.4 ± 11.1) days for group I, compared with (29.7 ± 3.5) days for group III, $p = 0.022$. In the cost-effectiveness analysis of arginine glutamate and phosphatidylcholine regimens, a 2-fold better cost-effectiveness ratio was found in the group of reactive hepatitis wounded who received arginine glutamate.*

Key words: [hepatitis](#), [liver](#), [pharmaceutical economics](#), [therapeutics](#), [transaminases](#).

Introduction

One of the serious complications of ballistic wounds is reactive hepatitis (RH) due to primary liver damage (Osyodlo et al., 2022), or secondary lesions resulting from systemic disorders in critically ill patients (Horvatits, Trauner, & Fuhrmann, 2013; Soleimanpour et al., 2015; Horvatits, Drolz, Trauner, & Fuhrmann., 2019; Yang, 2015). Almost 40% of those injured in the anti-terrorist operation showed an increase in transaminases (alanine aminotransferase - ALT and aspartate aminotransferase – AST (Kazmyrchuk, Miasnykov, Sydorova N.M., & Sydorova L.L., 2014). In a retrospective study, 2 weeks or more after a gunshot wound, the proportion of ALT patients above 80 IU / l was more than 20% (Savichan, 2022a). There is a gradual increase in the incidence of chronic diffuse liver disease of predominantly non-viral aetiology, which ranks second in the structure of digestive diseases among officers and servicemen of the contract service (Osyodlo, 2013; Osyodlo et al., 2015).

Preventing the development of chronic liver pathology is possible with timely diagnosis and pathogenetic treatment (Horvatits et al., 2013). A special place in the treatment of hepatitis of various origins is occupied by hepatoprotectors - a large group of drugs that restore hepatocyte metabolism, prevent the development of degenerative-dystrophic processes and stimulate regeneration in the liver. In patient's treatment are used essential phospholipids (EFL) - essential, phosphogliv, essliver, enlir, lesfal, etc., which help to restore hepatocyte membranes, reduce the accumulation of free fatty acids in the liver, protect cell organelles and reduce the intensity of oxidative stress (Belovol, & Kniaskova, 2019; Palii, 2009). According to several studies, the use of essential phospholipids accelerates the reduction of subjective symptoms and clinical manifestations of liver pathology, which is confirmed by the results of histological and ultrasound examinations, and the positive dynamics of hepatic cytolysis markers. The therapeutic effect of EFL is associated with the effect on membrane-dependent cell functions, as well as with anti-inflammatory, antioxidant, antiseptic, membrane-protective and lipid-regulating actions of drugs (Gundermann et al., 2016). Modulators of nitric oxide, in particular arginine gluta-

mate, also have a hepatotropic effect. Arginine is part of many proteins and is one of the precursors in the synthesis of creatine and an intermediate in the synthesis of urea in the liver. (Oleshchuk, 2014). It is known that arginine is a replaceable amino acid, but against the background of traumatic or metabolic stress, this amino acid becomes indispensable due to the inability to meet the requirements of the body due to only endogenous arginine (Patel et al., 2016; Hsu et al., 2021). The consequences of a lack of arginine in a critical disease can be a decrease in NO production, poor wound healing, impaired microcirculatory blood flow, immunosuppression (T-cell dysfunction) and impaired muscle function (Patel et al., 2016; Morris et al., 2017; Hsu et al., 2021). Parenteral administration of arginine to rats with polymicrobial sepsis not only reduced inflammation of the liver tissue, but also improved the condition of CD4+ T lymphocytes (Yeh et al., 2020). The positive effect of this drug was also found with clinical use. Adding arginine to standard therapy in patients after injury or hemorrhagic shock improved wound healing (Shi et al., 2007; Debats et al., 2009), and in postoperative patients significantly reduced the incidence of infectious and non-infectious complications and hospital stay time (Osland et al., 2014; Marimuthu et al., 2012). Also recommended are arginine glutamate, ornithine aspartate, mixtures of amino acids and other hepatotropic drugs (Osyodlo et al., 2022).

Aim

study of clinical and pharmacoeconomic effectiveness of reactive hepatitis treatment in wounded by firearms.

Methods

To verify the clinical advisability of early hepatotropic therapy, a prospective study of 112 prehealthy wounded servicemen, who underwent regular medical examinations, was undertaken. They were hospitalized at the National Military Medical Clinical Center (NMMCC) (clinical base of the Military Therapy Department of the Ukrainian Military Medical Academy) with increased transaminase activity and a high risk of reactive hepatitis occurrence (Savichan, 2022b), received standard wound treatment according to existing protocols and were randomized into 3 groups:

- Group I (main) - 30 wounded received arginine glutamate from the first day of inpatient treatment, 2 g / day in 200 ml of isotonic sodium chloride solution intravenously by drop infusion;

- Group II (main) - 33 wounded as hepatotropic therapy from the first day of inpatient treatment received phosphatidylcholine 500 mg (10 ml) 1 g / day intravenously on autologous blood).

Treatment was prescribed from the first day of hospital stay for 10 days.

Group III (comparison) - 49 wounded who received standard wound treatment according to existing protocols with the appointment of hepatotropic therapy in the presence of clinical and laboratory signs of hepatic dysfunction. For the treatment of clinically significant hepatic dysfunction, arginine glutamate was prescribed immediately after diagnosis (5-7 days after admission) for at least 10 days with correction of hypoalbuminemia according to the indications.

General clinical characteristics of the injured on admission to the hospital did not reveal a significant difference between the groups (Table 1).

Injured with preceding persistent or acute liver disease were not included in the study.

Most of the wounded suffered mine injuries and were in a state of shock, the most common being abdominal trauma and multiple soft tissue injuries, and in half of the cases, anaemia was observed on the first day after the injury. Only one indicator showed a significant difference - in

groups I and II the frequency of liver injuries was higher than in the comparison group III ($p < 0.05$ by criterion χ^2), in cases of significant primary liver damage. But in general, the groups were similar in severity and type of injuries.

All victims underwent surgical treatment with the necessary surgical intervention for the wound and the necessary postoperative conservative treatment. All wounded servicemen received other necessary types of treatment, such as antibacterial, blood transfusion, detoxification, gastro-protective, symptomatic, etc., in accordance with approved current industry standards and clinical guidelines.

All injured were examined in the laboratory with the use of unified methods of laboratory tests on the basis of the department of laboratory diagnostics of the NMMCC. Biochemical analysis of blood was performed on the 5th, and 10th day of therapy and as needed using an automatic biochemical analyzer AU480 from Beckman Coulter (USA), which defines the concentration of total protein and its fractions, bilirubin and its fractions, electrolytes, urea, creatinine, amylase, Alanine aminotransferase (ALT), blood and Aspartate aminotransferase (AST).

The obtained data were processed taking into account the recommendations for biomedical research (Glanz, 1987) using the package of statistical programs PSPP (ver. 1.4.1) (an open program that does not require a license). Quanti-

Table 1. General clinical characteristics of the wounded included in the prospective study - n (%).

Indicator	Group I n=30	Group II n=33	Group III n=49
Average age	38,6±8,2	37,4±9,1	38,2±11,4
Mining and explosion wound	25 (83%)	27 (82%)	40 (82%)
Shock (I-III grades)	25 (83%)	26 (79%)	38 (78%)
Abdominal trauma	16 (53%)	18 (60%)	24 (49%)
Liver injuries	5 (17%) ¹	5 (15%) ²	2 (4%)
Skeletal trauma	11 (37%)	13 (39%)	20 (41%)
Thoracic trauma	8 (27%)	9 (27%)	14 (28%)
Multiple soft tissue injuries	17 (57%)	18 (54%)	28 (57%)
Combined injury	11 (37%)	12 (36%)	19 (39%)
Anaemia on the first day after injury	16 (53%)	17 (51%)	24 (49%)

Note. 1 - the difference between I and III subgroups is significant - $p < 0.05$ by criterion χ^2 . 2 - the difference between subgroups II and III is significant - $p < 0.05$ according to the criterion χ^2 .

tative indicators were tested for normality of the distribution using the Kolmogorov-Smirnov test. In the normal distribution, the data are described as standard deviation arithmetic averages, and the t-test (Student's) for independent samples and the paired Student's test for dependent samples are used to compare the data. In the case of an abnormal distribution, the data were described by the median (M) with 25 (Q₂₅) and 75 (Q₇₅) quartiles, and the nonparametric Mann-Whitney test (for two independent samples) was used for comparison. Conjugation tables with the definition of the χ^2 criterion or the Fisher criterion (for small samples and four-pole tables) were used to compare qualitative indicators. Differences were considered significant when the probability of the null hypothesis is less than 5% ($p < 0,05$).

Additionally, a pharmacoeconomic analysis (PEA) of the effectiveness of arginine glutamate therapy and phosphatidylcholine in patients with reactive hepatitis with an assessment of the cost of hepatoprotective therapy and cost-effectiveness. For this purpose, 15 patients from the I (I-A) and II (II-A) groups had equable trauma and comparable changes in transaminase activity on the first day after trauma before the start of hepatotropic drugs prescription. To use the method of "cost-effectiveness" was calculated the value of the coefficient "cost-effectiveness" for each drug:

$CER = Cost / Ef$, where CER is the value of the cost-effectiveness ratio, Cost - is the cost of drugs, UAH, Ef - is the value of drug efficiency according to the relevant efficiency criterion.

The criterion of efficacy was the duration and frequency of normalization of transaminase activity with the use of arginine glutamate and phosphatidylcholine during 10 days of treatment in the relevant groups of patients. The value of the effectiveness of drugs on the relevant criterion of effectiveness was calculated by the formula:

$$Ef = K_1 \times Xe_1 + K_2 \times Xe_2,$$

where Ef - is the value of the effectiveness of the drug in terms of normalization of the level of transaminase activity, Xe_1 is the efficiency index (1 to 10 points), inverse to the period of normalization of the level of transaminase activity, Xe_2 is the efficiency index (1 to 10 points), directly proportional to the frequency of normalization ALT. K_1, K_2 - the corresponding coefficients of significance. For reactive hepatitis, the significance coefficients were $K_1 = 0.5, K_2 = 0.5$, respectively, as they were specified by similar criteria.

The main criterion for the effectiveness of treatment was the normalization of transaminase activity of serum during 10-day treatment.

Results

According to the results of the analysis of the level of transaminases, it was found that the initial level of ALT in the subgroups had no significant differences, amounting to 62.5 in group I [50.5; 80.0] IU / l, in the second group - 64.0 [48.5; 83.0] IU / l and 62.0 [47.0; 85.5] IU / l, respectively ($p > 0.05$ according to the Mann-Whitney test). After treatment, the ALT content significantly decreased in all subgroups ($p < 0.05$ according to Wilcoxon's test): in group I on average to 38.5 [34,0; 63.5] IU / l, which did not differ significantly from the same indicator in group

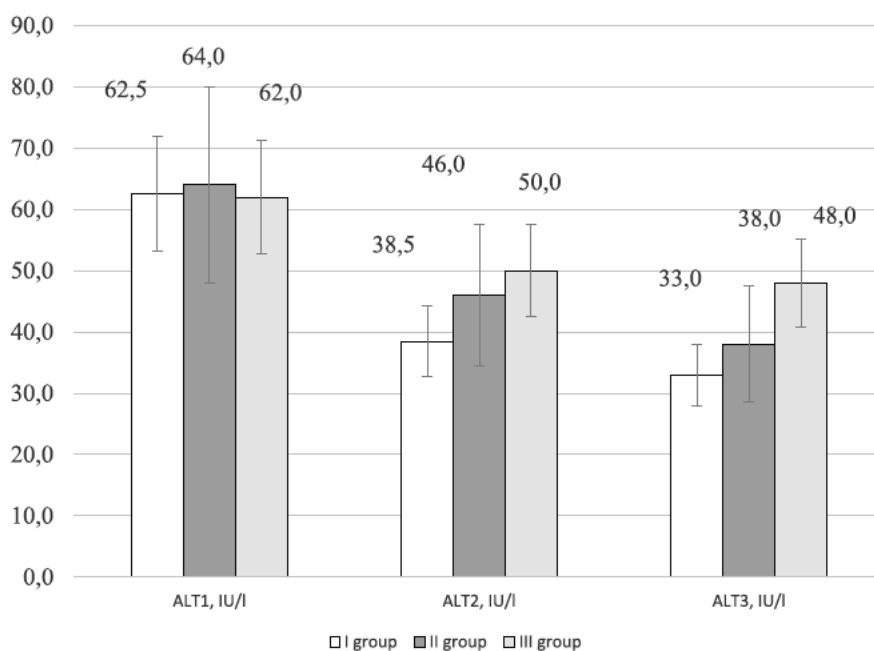


Fig. 1. Dynamics of ALT concentration in patients with reactive hepatitis depending on the timing of hepatotropic therapy.

II ($p > 0.05$ according to the Mann-Whitney test) and was significantly lower than in group III ($p = 0.014$ according to the Mann-Whitney test). In group II, the average ALT level decreased to 46.0 [32.0; 62.5] IU / l, and in group III – it up to 50.0 [40.0; 78.0] IU / l (the difference between groups II and III is not statistically significant - $p = 0.087$ according to the Mann-Whitney test) (Fig. 1).

In 14 and more days after injury in all subgroups, the average ALT concentration was significantly lower compared to the previous study period ($p < 0.05$ according to Wilcoxon's test): in group I the ALT concentration was 33.0 [29.8; 40.0] IU / l, in the second group - up to 38.0 [31.0; 62.0] and in group III to 48.0 [39.5; 69.0]. In group I this indicator was significantly lower than in group II ($p = 0.048$ according to the Mann-Whitney test) and in group III ($p < 0.001$ according to the Mann-Whitney test), and in group II significantly less than in group III ($p = 0.014$ according to the Mann-Whitney test). In the second period of observation, the most significant decrease in transaminase activity was observed in group I (Fig. 1).

The dynamics of AST were almost similar (Fig. 2). The initial level of AST in the subgroups did not differ: in group I 73.0 [62.0; 82.3] IU / l, in the second group - 75.0 [58.5; 91.5] IU / l and 70.0 [59.0; 95.5] IU / l, respectively ($p > 0.05$ according to the Mann-Whitney test). During treatment, the concentration of AST gradually decreased, reaching 3-13 days after the injury: in group I on average to 38.8 [35.7; 78.0] IU / l, in the second group - 56.0 [36.5; 76.0] IU / l and in group III - 69.0 [57.0; 88.0] IU / l ($p < 0.05$ according to Wilcoxon's test compared to the previous period). 14 or more days after the injury, the concentration of ACT in group I was 36.0 [28.0; 68.3] IU / l, in the second group - 39.0 [36.0; 65.0] IU / l and in group III - 64.0 [46.5; 82.0] IU / l. The difference between groups I and II 3-13 days after injury is not significant ($p >$

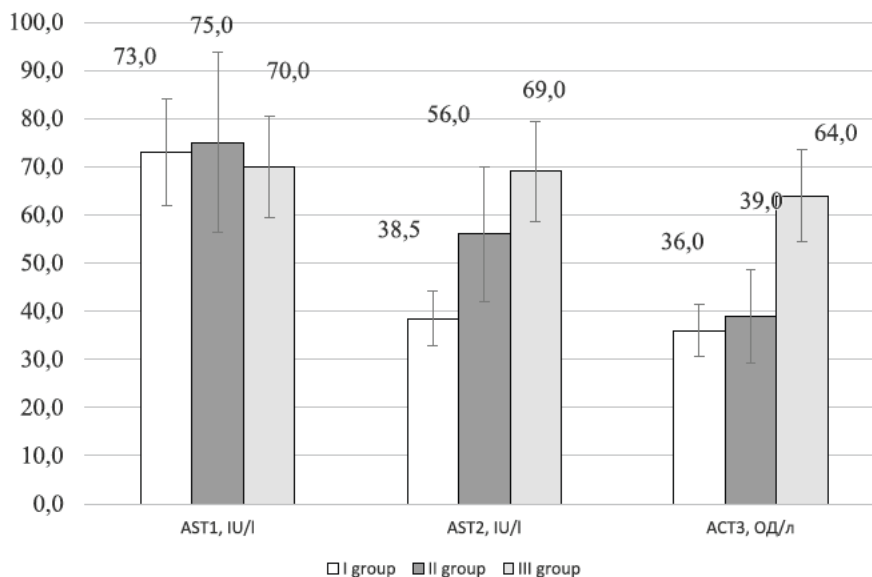


Fig. 2. Dynamics of AST concentration in patients with reactive hepatitis depending on the timing of hepatotropic therapy.

0.05 according to the Mann-Whitney test), and compared to group III is significant ($p = 0.049$ according to the Mann-Whitney test). At 14 days or more after the injury, in group I the mean average AST concentration was significantly lower than in groups II and III, and significantly lower in group II than in group III ($p < 0.05$ according to the Mann-Whitney test) (Fig. 2).

Thus, the positive dynamics of aminotransferase concentration in the post-traumatic period indicate the effectiveness of early hepatotropic therapy, which was higher with the use of arginine glutamate compared with phosphatidylcholine. At the same time, the dynamics of ALT and AST in the wounded with early hepatotropic therapy are better than in the wounded with traditional management in the post-traumatic period.

In addition, the appointment of early RH treatment with arginine glutamate, phosphatidylcholine and albumin (according to indications) contributed to a faster normalization of transaminases and albumin in comparison with the traditional approach to treatment: 9.3 ± 1.4 days and $13.6 \pm 2,1$ day, respectively ($p < 0.05$ according to Student's test).

This also has an effect on other indicators of the post-traumatic period. Thus, there was a tendency to reduce the frequency of complications from internal organs (general and/or local complications that caused an increase in the duration

Indicator	Group I and II, n=63	Group III, n=49	p
Frequency of complications	8 (13%)	13 (27%)	=0,063
Treatment at the ICU (number of cases)	46 (73%)	38 (78%)	=0,583
Duration of treatment in the ICU, days	4,2±1,8	7,4±6,0	=0,012
Duration of inpatient treatment, days	20,4±11,1	29,7±3,5	=0,022

Table 2. The course of the post-traumatic period in patients with reactive hepatitis depending on the appointment of early hepatotropic therapy.

of treatment in ICU and inpatient treatment and/or indications for repeated surgical interventions): in 13% (8 of 63) patients of groups I and II, compared with 27% (13 of 49) of group III ($p = 0.063$).

There was a tendency to reduce the frequency of treatment in the intensive care unit (ICU) - 73% (46 of 63) of groups I and II wounded, compared with 78% (38 of 49) of group III wounded. Significantly decreased both the duration of treatment in the ICU in groups I and II (4.2 ± 1.8) days, compared with group III (7.4 ± 6.0) days, $p = 0.012$, and the duration of total hospital stay (20.4 ± 11.1) days for groups I and II, compared with (29.7 ± 3.5) days for group III, $p = 0.022$ (Table 2).

According to the results of PEA, the cost of treatment with phosphatidylcholine (group II-A) was increased compared to the treatment with arginine glutamate (group I-A) 1.8 times: UAH 13,800.00. against UAH 7,501.80. (Table 3). Since the main disadvantage of the total cost method is not taking into account the clinical effectiveness of the studied drugs, for further analysis we used the method of "cost-effectiveness".

The analysis of the rate and frequency of transaminase decrement in wounded servicemen with reactive hepatitis showed that the clinical effec-

tiveness (Ef) of arginine glutamate was 6.5 points, and for phosphatidylcholine - 6.0 points, and the cost-effectiveness ratio CER - 1154 UAH / point and 2300 UAH / point, respectively (Table 3).

From this perspective, the cost-effectiveness analysis of arginine glutamate and phosphatidylcholine regimens revealed a higher clinical efficacy rate (6.5 points) and a 2-fold cost-effectiveness ratio in the group of reactive hepatitis patients receiving arginine glutamate.

Discussion

The data obtained on the effectiveness of arginine glutamate in RH are consistent with the results of other studies. In particular, it was shown that the use of nitric oxide precursors L-arginine and L-arginine-L-glutamate helped to normalize liver function in experimental peritonitis, reduce the intensity of lipid peroxidation, increase the level of renewed glutathione and activity of antioxidant and mitochondrial enzymes (Cherniashova, 2015). Also in the experiment it was found that the administration of L-arginine L-glutamate in rats with experimental chronic hepatitis led to a slowing of fibrotic processes in the liver (Shevchenko, 2015). The positive effect of this drug was found in clinical use. Inclusion in the complex therapy of L-arginine helped to reduce

Table 3. The results of the analysis by the methods of total cost and "cost-effectiveness" of different options for reactive hepatitis hepatoprotective therapy.

Indicator	Arginine glutamate, n=15	Phosphatidylcholine, n=15
Total costs (Cost), UAH	7,501.80	13,800.00
The ratio of the cost of treatment of arginine glutamate and phosphatidylcholine		1.8
Clinical Efficacy Index (Ef), points	6.5	6.0
Cost-effectiveness ratio (CER), UAH / point	1154	2300
The cost-effectiveness ratio of arginine glutamate and phosphatidylcholine therapy		1.99

the level of total bilirubin by 26.3%, ALT - by 48.5%, alkaline phosphatase - by 33%, as well as the normalization of parenchymal echogenicity and vascular pattern of the liver (Semenchuk, 2017).

The effectiveness of hepatotropic therapy with essential phospholipids has also been confirmed by other studies. It was found that the institution of these drugs accelerates the elimination of subjective symptoms and clinical manifestations of liver pathology, which is confirmed by the results of histological and ultrasound examinations, and the positive dynamics of markers of hepatic cytolysis. The therapeutic effect is associated with the effect on membrane-dependent cell functions and with anti-inflammatory, antioxidant, antiapoptotic, membrane-protective and lipid-regulating effects of drugs (Gundermann et al., 2016).

Conclusions

Early hepatotropic therapy with arginine glutamate from the first day of inpatient treatment promotes faster normalization of transaminase activity compared to the traditional approach to treatment: 9.3 ± 1.4 days and 13.6 ± 2.1 days, respectively ($p < 0.05$ according to Student's test).

Early hepatotropic therapy helps to reduce the incidence of internal diseases complications (13% vs. 27%, $p = 0.063$) by reducing the duration of treatment in ICU to 4.2 ± 1.8 days compared to traditional treatment 7.4 ± 6.0 days

($p = 0.012$), the duration of the total stay in the hospital up to 20.4 ± 11.1 days compared to traditional treatment 29.7 ± 3.5 days ($p = 0.022$).

Hepatotropic therapy with arginine glutamate in wounded servicemen is effective and pharmacologically cost-effective not only in terms of treatment cost (1.8 times) but also cost-effectiveness (2 times) compared to phosphatidylcholine.

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

[0000-0002-8650-3383](https://orcid.org/0000-0002-8650-3383) (A,B,C,D,E,F) Savi-
chan Kyrlyo

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

REFERENCES

- Belovol, A. N., & Kniazkova, Y. Y. (2019). Clinical pharmacology of hepatoprotectors. *Medicines of Ukraine*, (5-6), 231-232.
- Chernyashova, V. V. (2015). Peculiarities of metabolic processes in the liver of animals with acute experimental peritonitis and with the use of L-arginine and L-arginine-L-glutamate. *Bulletin of Scientific Research*, (3). <https://doi.org/10.11603/2415-8798.2015.3.5212>
- Debats, I. B., Wolfs, T. G., Gotoh, T., Cleutjens, J. P., Peutz-Kootstra, C. J., & van der Hulst, R. R. (2009). Role of arginine in superficial wound healing in man. *Nitric oxide : biology and chemistry*, 21(3-4), 175–183. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2009.07.006>
- Glantz, S. A. (1987). *Primer of biostatistics*. New York: McGraw-Hill.
- Gundermann, K. J., Gundermann, S., Drozdziak, M., & Mohan Prasad, V. G. (2016). Essential phospholipids in fatty liver: a scientific update. *Clinical and experimental gastroenterology*, 9, 105–117. <https://doi.org/10.2147/CEG.S96362>
- Horvatits, T., Drolz, A., Trauner, M., & Fuhrmann, V. (2019). Liver Injury and Failure in Critical Illness. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 70(6), 2204–2215. <https://doi.org/10.1002/hep.30824>
- Horvatits, T., Trauner, M., & Fuhrmann, V. (2013). Hypoxic liver injury and cholestasis in critically ill patients. *Current Opinion in Critical Care*, 19(2), 128–132. <https://doi.org/10.1097/mcc.0b013e32835ec9e6>
- Hsu, C. C., Sun, C. Y., Tsai, C. Y., Chen, M. Y., Wang, S. Y., Hsu, J. T., Yeh, C. N., & Yeh, T. S. (2021). Metabolism of Proteins and Amino Acids in Critical Illness: From Physiological Alterations to Relevant Clinical Practice. *Journal of multidisciplinary healthcare*, 14, 1107–1117. <https://doi.org/10.2147/JMDH.S306350>

- Kazmyrchuk, A. P., Miasnykov, H. V., Sydorova, N. N., & Sydorova, L. L. (2014). Pathology of internal organs in combat trauma. Register of victims from the zone of the Antiterrorist operation. *Current aspects of military medicine*, (21), 44-48.
- Marimuthu, K., Varadhan, K. K., Ljungqvist, O., & Lobo, D. N. (2012). A meta-analysis of the effect of combinations of immune modulating nutrients on outcome in patients undergoing major open gastrointestinal surgery. *Annals of surgery*, 255(6), 1060–1068. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e318252edf8>
- Morris, C. R., Hamilton-Reeves, J., Martindale, R. G., Sarav, M., & Ochoa Gautier, J. B. (2017). Acquired Amino Acid Deficiencies: A Focus on Arginine and Glutamine. *Nutrition in clinical practice : official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*, 32(1_suppl), 30S–47S. <https://doi.org/10.1177/0884533617691250>
- Oleshchuk, O. M. (2014). The impact of modulators of nitric oxide synthesis on biochemical indices of the liver in rats. *Fiziolohichnyi zhurnal*, 60(2), 57–62. <https://doi.org/10.15407/fz60.02.057>
- Osland, E., Hossain, M. B., Khan, S., & Memon, M. A. (2014). Effect of timing of pharmaconutrition (immunonutrition) administration on outcomes of elective surgery for gastrointestinal malignancies: a systematic review and meta-analysis. *JPEN. Journal of parenteral and enteral nutrition*, 38(1), 53–69. <https://doi.org/10.1177/0148607112474825>
- Osyodlo, G. V., Trykhllyb, V. I., Tkachuk, S. I., Haida, I. M., Maidaniuk, V. P., Antonenko, L. P., ... & Poda, N. V. (2015). Epidemiological and therapeutic aspects of non-combat pathology in mobilized servicemen and anti-terrorist operation participants. *Military health service problems*, (43), 225-234.
- Osyodlo, G. V. (2013). Epidemiological and therapeutic aspects of chronic diffuse liver disease in servicemen. *Gastroenterology*, 50(4), 50-56.
- Osyodlo, G. V. et al. (2022). *Military-field therapy (textbook, 2nd edition)*. Kyiv: SPD Chalchynska N.V.
- Palii, I. H. (2009). Essential phospholipids: realities and prospects. *Ukrainian medical magazine*, (70), 43-46.
- Patel, J. J., Miller, K. R., Rosenthal, C., & Rosenthal, M. D. (2016). When Is It Appropriate to Use Arginine in Critical Illness?. *Nutrition in clinical practice : official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*, 31(4), 438–444. <https://doi.org/10.1177/0884533616652576>
- Savichan, K. (2022a). Blood serum concentration of aminotransferases in the gunshot victims. *Emergency Medicine*, 18(1), 54–58. <https://doi.org/10.22141/2224-0586.18.1.2022.1460>
- Savichan, K. V. (2022b) Risk and Forecasting Factors of Liver Dysfunction in Military Persons with Gunshot Wounds. *Journal of Medicine, Biology and Sport*, 7(2): 129–135. <https://doi.org/10.26693/jmbs07.02.129>
- Semenchuk, S. A. (2017). Effect of l-arginine l-glutamate on the morphofunctional condition of the heart and liver in patients with postinfarction cardiosclerosis. *Bulletin of Scientific Research*, (3). <https://doi.org/10.11603/2415-8798.2017.3.8080>
- Shevchenko, O. P. (2015). Pathomorphological changes in rats in an experimental model of chronic viral hepatitis. *Morphologia*, 9(3), 111-116. <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2015.3.111-116>
- Shi, H. P., Wang, S. M., Zhang, G. X., Zhang, Y. J., & Barbul, A. (2007). Supplemental L-arginine enhances wound healing following trauma/hemorrhagic shock. *Wound repair and regeneration : official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society*, 15(1), 66–70. <https://doi.org/10.1111/j.1524-475X.2006.00186.x>
- Soleimanpour, H., Safari, S., Rahmani, F., Nejabatian, A., & Alavian, S. M. (2015). Hepatic Shock Differential Diagnosis and Risk Factors: A Review Article. *Hepatitis Monthly*, 15(10). <https://doi.org/10.5812/hepatmon.27063>
- Yang, M. (2015). Systemic inflammation and multiple organ injury in traumatic hemorrhagic shock. *Frontiers in Bioscience*, 20(6), 927–933. <https://doi.org/10.2741/4347>
- Yeh, C. L., Tanuseputero, S. A., Wu, J. M., Tseng, Y. R., Yang, P. J., Lee, P. C., Yeh, S. L., & Lin, M. T. (2020). Intravenous Arginine Administration Benefits CD4⁺ T-Cell Homeostasis and Attenuates Liver Inflammation in Mice with Polymicrobial Sepsis. *Nutrients*, 12(4), 1047. <https://doi.org/10.3390/nu12041047>

Ефективність гепатотропної терапії при реактивному гепатиті у постраждалих з вогнепальними пораненнями

Савічан Кирило

Кафедра військової терапії, Українська військово-медична академія, м. Київ, Україна

Address for correspondence:

Savichan Kyrylo

E-mail: k.savichan@gmail.com

Анотація: Реактивний гепатит ускладнює лікування вогнепальних поранень. Метою нашого дослідження було вивчення клінічної та фармакоекономічної ефективності лікування реактивного гепатиту при вогнепальній травмі. Проведено проспективне дослідження 112 поранених військовослужбовців із збільшенням трансаміназної активності, які були рандомізовані на три групи: I група отримувала аргініну глутамат внутрішньовенно протягом 10 діб, II група отримувала фосфатидилхолін внутрішньовенно протягом 10 діб, III група отримувала стандартне лікування. При наявності гіпоальбумінемії поранені отримували внутрішньовенні інфузії альбуміну до нормалізації його рівня в сироватці крові. Вихідний рівень аланінамінотрансфераз склав в I групі хворих 62,5 [50,5; 80,0] ОД/л, в II групі – 64,0 [48,5; 83,0] ОД/л та 62,0 [47,0; 85,5] ОД/л відповідно у III групі ($p > 0,05$ за критерієм Мана-Уїтні). У період до 14 днів після травми рівень АЛТ достовірно зменшився у всіх групах ($p < 0,05$ за критерієм Уїлкоксона) і склав у I групі 38,5 [34,0; 63,5] ОД/л, у II групі 46,0 [32,0; 62,5] ОД/л, у III групі 50,0 [40,0; 78,0] ОД/л ($p = 0,014$ за критерієм Мана-Уїтні у порівнянні з I групою). Через 14 та більше діб після травми у всіх групах середня концентрація аланінамінотрансфераз була достовірно менше у порівнянні з попереднім терміном дослідження ($p < 0,05$ за критерієм Уїлкоксона): в I групі концентрація аланінамінотрансфераз складала 33,0 [29,8; 40,0] ОД/л ($p = 0,048$, $p < 0,001$ за критерієм Мана-Уїтні у порівнянні з II та III групою відповідно), в II групі – до 38,0 [31,0; 62,0] та в III групі до 48,0 [39,5; 69,0] ($p = 0,014$ за критерієм Мана-Уїтні у порівнянні з II групою). Також, мала місце тенденція до зменшення частоти ускладнень з боку внутрішніх органів: у 13% (8 із 63) хворих групи I, порівняно з 27% (13 із 49) групи II ($p = 0,063$). Достовірно зменшувалася як тривалість лікування у ВРІТ у групі I ($4,2 \pm 1,8$) л./днів, порівняно з групою III ($7,4 \pm 6,0$) л./днів, $p = 0,012$, так і тривалість загального перебування в стаціонарі ($20,4 \pm 11,1$) л./днів для групи I, в порівнянні з ($29,7 \pm 3,5$) л./днів для групи III, $p = 0,022$. При аналізі за методом «витрати-ефективність» схем терапії з аргініну глутаматом та фосфатидилхолоїном, встановлено у 2 рази кращий коефіцієнт витратної ефективності у групі поранених з реактивним гепатитом, які отримували аргініну глутамат.

Ключові слова: вогнепальні, гепатит, економіка, лікування, печінка, поранення, трансамінази, фармацевтична.

UDC: 615.1:615.262:616.53-002-084-085-055.2
[https://doi.org/10.32345/USMYJ.2\(131\).2022.70-77](https://doi.org/10.32345/USMYJ.2(131).2022.70-77)

Received: March 01, 2022

Accepted: May 28, 2022

Значення фармацевтичної опіки при відпуску лікарських засобів для профілактики та лікування вугрової хвороби у жінок

Темірова Олена, Крат Юлія, Хайтович Микола

Кафедра клінічної фармакології та клінічної фармації Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Address for correspondence:

Temirova Olena

E-mail: lfitsner@gmail.com

Анотація: вугрова хвороба займає третє місце у структурі дерматологічних захворювань та є актуальною медико-соціальною проблемою. Захворювання часто є причиною психоемоційних розладів, сприяє погіршенню якості життя та соціальної активності пацієнтів. Разом з тим, лікування вугрової хвороби є комплексним та довготривалим. Мета даного дослідження: оцінити роль фармацевтичної опіки при відпуску лікарських засобів для профілактики та лікування вугрової хвороби у жінок. Проведено анонімне опитування 100 дівчат-підлітків та жінок різних вікових категорій за єдиною спеціально розробленою анкетною, враховуючи проблеми лікування вугрової хвороби. Використано методи анонімного анкетного опитування, комп'ютерного опрацювання даних та графічний. Встановлено, що більшість (82 %) респондентів вважали лікування вугрового висипу проблемним. Окрім того, лише 36 % опитуваних зверталися за допомогою до лікаря, тоді як більшість вдалися до самолікування. Основними препаратами вибору були: кислота саліцилова (42 %) та азелаїнова (38 %), кліндаміцин (24 %), бензоїл пероксид (11 %), ізотетиноїди (10 %). В більшості випадків (58 %) було використано комплексну терапію. Окрім того, майже 60 % опитуваних, на час лікування вугрової хвороби, приймали сорбенти, майже 20 % – комбіновані оральні контрацептиви. Більшість респондентів відзначали покращення стану після завершення курсу лікування (57 %) та щонайменше через тиждень терапії (29 %). Важливо відмітити, що 38 % опитуваних відзначали появу несприятливих побічних реакцій при застосуванні противугрових засобів, найпоширенішими серед яких були: сухість шкіри (68,7 %), її почервоніння (56,3 %), посилення висипу (25,0 %) та свербіж (20,8 %). Окрім того, більшість (80 %) респондентів не дотримувалися гігієни обличчя та намагалися «видавлювати» вугрі. Разом з тим, лише половина опитуваних отримали рекомендації щодо режиму та правил застосування противугрових засобів від аптечних працівників. Тоді як надання рекомендацій аптечними працівниками, сприяло вірогідному зменшенню частоти побічних реакцій, після застосування противугрових лікарських засобів ($p < 0,05$). В межах фармацевтичної опіки, аптечні працівники визначають загрозові стани що вимагають звернення до лікаря, надають рекомендації щодо правил та режиму застосування безрецептурних лікарських засобів, здійснюють інформаційну та просвітницьку роботу щодо гігієни обличчя, модифікації режиму харчування, здійснення немедикаментозних заходів. Отже, з урахуванням високої поширеності самолікування, використання декількох засобів, важливості дотримання правил гігієни шкіри обличчя, надання якісної фармацевтичної опіки є необхідною умовою для досягнення максимально ефективною та безпечною терапії вугрової хвороби.

Ключові слова: вугрова хвороба, фармацевтична опіка, самолікування, безрецептурні лікарські засоби, анкетування.

Вступ

На сьогодні, вугрова хвороба (акне) займає третє місце у структурі дерматологічних захворювань та є актуальною медико-соціальною проблемою. Повідомляється, що на вугрі страждають 85 % підлітків у віці 12-24 роки (юнацькі вугри) (Heng & Chew, 2020). Зокрема, у дівчат пік захворюваності припадає на 14-16 років, у юнаків – 16-17 років (Поліон Н. М. & Дюдю А. Д., 2018). У середньому тривалість вугрової хвороби становить 4-5 років, але у частини пацієнтів епізоди захворювання виявляються більше 10 років із переходом у зрілий вік (вугри дорослих) (Перепічка М. П., 2019). Окрім того, приблизно у 2-5 % пацієнтів розвиваються тяжкі форми акне з формуванням рубців, осередків гіперпігментації та застійних плям (Heng & Chew, 2020).

Патогенез вугрової форми є мультифакторним та залишається актуальним для подальшого вивчення. Виникненню вугрів сприяють: генетична схильність, гормональний дисбаланс, зниження захисних функцій шкіри та невиконання правил особистої гігієни (Герасименко О. І., 2020; Dréno, 2017; Song та ін., 2019). Встановлено, до основних гормонів, що відповідають за розвиток вугрової хвороби, належать: андрогени, інсулін та інсуліноподібний фактор росту-1. Так, зміна гормонального балансу, під час статевого дозрівання, може супроводжуватися диссінхронізацією, що призводить до запалення та прояву різних форм вугрової хвороби (Dréno, 2017). Окрім того, вивчається вплив кортикотропін-релізінг-гормону, α -меланоцит-стимулюючого гормону та речовини Р (Song та ін., 2019). Показано, що Wnt/ β -катеніновий сигнальний шлях, протеїнкіназа активована 5'-аденозин монофосфатом, сигнальні шляхи нуклеарного фактору NF- κ B беруть участь у модуляції себоцитів, кератиноцитів та активації запалення (Song та ін., 2019; Oge L. K. та ін., 2019).

Важливим чинником патогенезу вугрової хвороби є порушення мікробіому шкіри, що призводить до проліферації штамів *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*). Показано,

P. acnes сприяє активації вродженого імунітету за рахунок експресії кератиноцитами фактору некрозу пухлин (Tumor necrosis factor, TNF), вироблення інтерферону- γ , інтерлейкінів (IL-8, IL12, IL-1) та матричних металопротеїназ що призводить до гіперкератинізації сальних залоз (Dréno, 2017; Dréno, Dagnelie та ін., 2020). Однак, відповідно до результатів останніх досліджень, проліферація *P. acnes* не є тригером вугрової хвороби, оскільки не виявлено зростання кількості бактерій у фолікулах пацієнтів порівняно з групою контролю. Відповідно, втрата мікробіому шкіри, поряд з активацією вродженого імунітету, може призвести до активації запальних процесів (Dréno, Pécastaings та ін., 2018). Повідомляється, що *Staphylococcus aureus* та *Staphylococcus epidermidis* також відіграють важливу роль в розвитку вугрової хвороби (Dréno, Dagnelie та ін., 2020). Недавні дослідження продемонстрували, що мікробіом кишечника бере участь у виникненні вугрів через взаємодію з мікробіомом шкіри (Dréno, Pécastaings та ін., 2018).

У клінічному перебігу вугрової хвороби важливу роль відіграють детермінантні складові стресової реакції, такі як наявність косметологічного дефекту на шкірі обличчя, дезадаптація у суспільному житті («соціальна» складова), розлади з боку органів шлунково-кишкового тракту («соматична» складова) (Бочарова В. В., 2018). Клінічними проявами хвороби є комедони, пустули та папули, що переважно локалізуються на ділянках тіла з великим скупченням сальних залоз (обличчя, шия, груди, спина та ін.) (Поліон Н. М. & Дюдю А. Д., 2018). У більшості пацієнтів вугрова хвороба характеризується хронічним перебігом з частими загостреннями, а тяжкі форми зумовлюють розвиток рубцевих змін шкіри (пост-акне). Захворювання часто є причиною психоемоційних розладів, сприяє зниженню якості життя, погіршенню працездатності та соціальної активності пацієнтів. Повідомляється, що вугрова хвороба значно збільшує ризик самогубств (Xu та ін., 2021). Відповід-

но, міжнародними та національними рекомендаціями визнано оцінювання якості життя невід'ємною складовою лікування пацієнтів з акне (Marron та ін., 2019).

Вивчається вплив харчування на перебіг вугрової хвороби (Akpinar Kara & Ozdemir, 2019; Kwon та ін., 2012; Baldwin & Tan, 2020). Так, за результатами дослідження «випадок-контроль», в якому взяли участь 53 пацієнти з вугровою хворобою, було виявлено достовірно більше споживання сиру порівняно з групою контролю. Окрім того, була виявлена позитивна кореляція між появою вугрів та споживанням вуглеводів, тоді як додавання до раціону жирів мало негативну кореляцію (Akpinar Kara & Ozdemir, 2019). В іншому рандомізованому контрольованому дослідженні, обмеження вживання вуглеводів сприяло зменшенню вугрових уражень (Kwon та ін., 2012). Показано, що збільшення в раціоні омега-3 та омега-6 жирних кислот зменшує прояви захворювання (Baldwin & Tan, 2020).

Відомо, для збереження здорового стану шкіри та попередження розвитку вугрової хвороби необхідно очищувати шкіру вранці та вечері, індивідуально підбирати засоби догляду за шкірою, мінімізувати контакти немитих рук та обличчя, змінювати захисні маски кожні 2 години, що особливо актуально через поширення коронавірусної інфекції COVID-19 (Герасименко О. І., 2020). За результатами проспективного обсерваційного багатоцентрового дослідження, після 6 тижнів використання медичних масок, у пацієнтів з вугровою хворобою спостерігався підвищений показник за глобальною шкалою оцінки акне (Global Acne Grading Scale – GAGS) саме у зонах носіння з маски (Damiani та ін., 2021).

Відповідно до АТХ-класифікації, для лікування вугрової хвороби використовують препарати: кислоти азелаїнової, ізотретиноїну, адапалену, кліндаміцину, еритроміцину, бензоїлу пероксиду та сірки. Окрім того, терапія включає препарати кислоти саліцилової та естрогенвмісні оральні контрацептиви. (Державний експортний центр МОЗ України, 2017). Лікування вугрової хвороби є комплексним та довготривалим.

Доведено, що ретиноїди першого покоління ефективні при вугровій хворобі третього та четвертого ступеня тяжкості, а також покращують емоційний стан пацієнтів (Bezaha O. та ін., 2021). Системні та місцеві антибіотики рекомендується застосовувати лише в поєднанні з бензоїлу пероксидом та ретиноїдами й не більше 12 тижнів. Тоді як ізотретиноїн призначається лише для лікування важких форм вугрової хвороби. Так, через високий ризик тератогенної дії, у США перед використанням ізотретиноїну, лікарі, фармацевти та пацієнти мають бути зареєстровані в програмі управління ризиками iPledge (Risk Evaluation and Mitigation Strategy) (Oge L. K. та ін., 2019). Окрім того, для лікування вугрової хвороби пацієнти часто використовують лазерне лікування, пілінг, дермабразію, філери, плазмотерапію та мікроголкування що не завжди проводиться під контролем лікаря (Farrukh Farhan Afzal та ін., 2019). Поширеною проблемою місцевої терапії також є дотримання режиму лікування. У дослідженні Sevimli D., що включало із 250 пацієнтів (середній вік $18,6 \pm 2,8$ роки) 114 припинили терапію з двох причин: відсутність ефекту (62,3 %), виникнення побічних реакцій (37,7 %). Разом з тим, менше побічних реакцій було у пацієнтів, які користувалися засобами щоденно (Sevimli Dikicier, 2019). За результатами іншого перехресного дослідження, лише 30 пацієнтів з 200 дотримувалися режиму лікування (Salamzadeh та ін., 2020). Окрім того, пацієнти з вугровою хворобою часто вдаються до самолікування, використовуючи поради соціальних мереж (Yousaf та ін., 2020).

Мета

Оцінити роль фармацевтичної опіки при відпуску лікарських засобів для профілактики та лікування вугрової хвороби у жінок.

Методи

Матеріалом для дослідження служили результати анонімного анкетного опитування до якого залучили 100 дівчат-підлітків та жінок різних вікових категорій. Необхідну кількість респондентів було розраховано за методом А. Н. Колмогорова (Свердан П. Л., 1998). Анкету було сформульовано відповідно до методичних рекомендацій та представлено у вигляді Google-форми (Математическая обработка

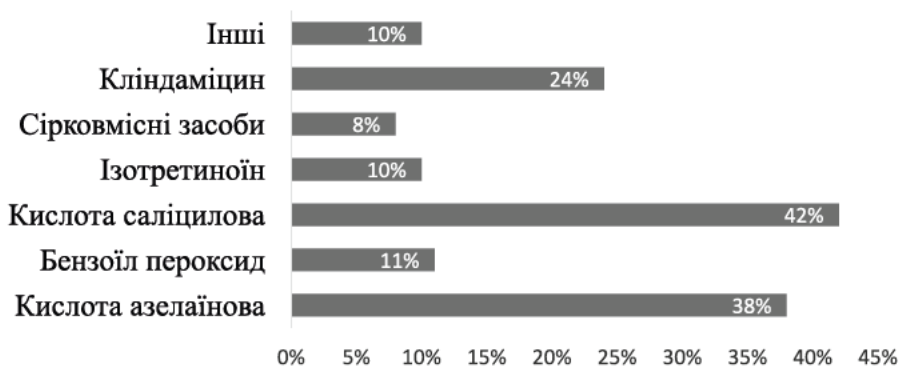
и анализ медико-биологических данных, 2018). Структура анкети була традиційною: спочатку рєстраційні дані та питання щодо індивідуальних особливостей лікування вугрів. Анкети містили закриті питання, в яких рєспондент мав змогу обрати лише один варіант відповіді. Також були представлені поліваріантні питання, коли опитуваний зі наданого переліку відповіді може обрати декілька варіантів, найбільш прийнятних на його думку. Результати оцінювалися за частотою відповідей (у відсотках) від рєспондентів. Використано методи анонімного анкетного опитування, комп'ютерного опрацювання даних та графічний.

Статистичну обробку отриманих даних проводили допомогою програми «IBM SPSS Statistics Base version 22.0». Досліджували такі основні статистичні характеристики: кількість спостережень (n), χ^2 (Хі-квадрат) Пірсона, Z-критерій (з поправкою Бонферроні).

Результати

За результатами анкетування було з'ясовано, що більшість (82 %) жінок вважають лікування вугрового висипу проблемним. Разом з тим, лише 36 % опитуваних звертаються за допомогою до лікаря. Окрім того, майже 30 % для лікування використовують засоби які їм порадили родичі та знайомі, 27 % – користуються порадами інтернет-ресурсів, 18 % – звертаються до аптечних працівників та майже 10% використовують засоби з рекламних джерел. Отримані результати підтверджують високу поширеність самолікування серед пацієнтів з вугровою хворобою.

Важливо відзначити, що для лікування вугро-



Примітка. Частка відповідей не становить 100% оскільки рєспонденти зазначали декілька відповідей.

Рис. 1. Лікарські засоби, що містять активні фармацевтичні інгредієнти, які рєспонденти найчастіше застосовують для лікування вугрової хвороби.

вого висипу рєспонденти частіше використовують препарати кислоти саліцилової (42 %), кислоти азелаїнової (38 %), кліндаміцину (24 %), бензоїл пероксиду (11 %), ізотетіноїдів (10 %). В рубрику «інше» увійшли косметичні засоби та настойки на основі лікарської рослинної сировини (рис. 1)

Було встановлено, що 42 % опитуваних використовували один засіб, тоді як 58 % – комплекс. При цьому, після звернення до лікаря, більше ніж 80 % рєспондентів використовували декілька засобів, при самолікуванні переважала монотерапія (60 %). Поряд із тим, 34% жінок, на час лікування вугрової хвороби, приймали сорбенти, та майже 20% – оральні контрацептиви (рис. 2) що збільшує ризики лікарської взаємодії.

З'ясовано, що результати лікування вугрової хвороби були помічені щонайменше через

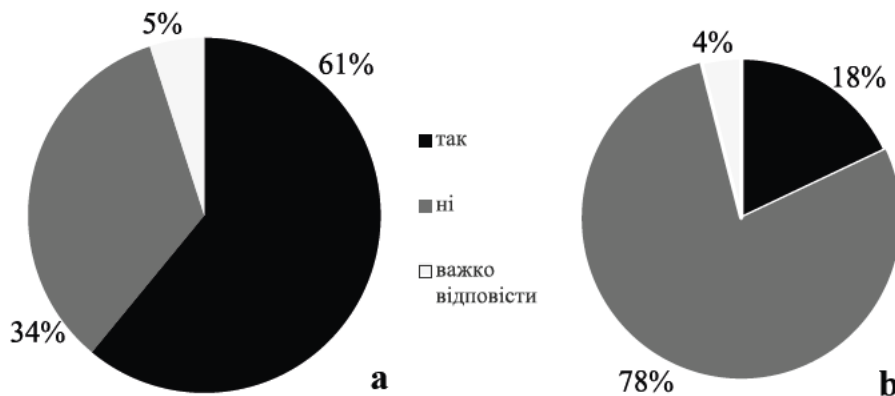


Рис. 2. Використання сорбентів (а) та комбінованих оральних контрацептивів (в) при лікуванні вугрової хвороби.



Примітка. Частка відповідей не становить 100% оскільки респонденти зазначали декілька відповідей.

Рис. 3. Побічні реакції при застосуванні противугрових засобів.

тиждень терапії (29 %) а в більшості випадків після завершення курсу лікування (57 %). Разом з тим, 38 % респондентів відзначали появу несприятливих побічних реакцій, а саме: сухість шкіри, почервоніння, свербіж, посилення висипу та ін. (рис. 3).

Відомо, при використанні лікарських засобів для зовнішнього лікування вугрової хвороби, протягом перших двох тижнів, виникає період «уявного» погіршення, що характеризується посиленням висипу. Аптечний працівник в межах фармацевтичної опіки має попередити відвідувача, що в цей період не рекомендується змінювати лікування. Разом з тим, необхідно вжити заходів для зменшення ризику розвитку подразнення шкіри, а саме: уникати миття гарячою водою перед нанесенням засобу, надмірного нанесення засобу та впливу сонячного світла після (Комаріда О О та ін., б. д.).

Слід підкреслити, що лише $\frac{1}{2}$ опитуваних отримали рекомендації щодо режиму та правил застосування противугрових засобів від аптечних працівників, що збільшує ризики нераціональної та неефективної терапії. Так, відповідно до результатів опитування, частота побічних реакцій у респондентів, які отримували рекомендації від аптечних працівників, було вірогідно меншою, у порівнянні з респон-

дентами які таких рекомендацій не отримували

($\chi^2 = 13,75$; $p < 0,05$).

Окрім того, більше 80% жінок та дівчат намагалися самостійно «видавлувати» вугрі, що, як відомо, може призвести до нагноєння та утворення рубців.

Обговорення

Пацієнти з вугровою хворобою регулярно використовують безрецептурні лікарські засоби та частіше вдаються до самолікування, тому надання консультації фармацевтом забезпечує персоналізований підхід до фармакотерапії, зменшує ризики нераціонального використання лікарських

засобів. В своїй професійній діяльності фармацевтичні працівники використовують протокол при відпуску безрецептурних лікарських засобів «Профілактика та лікування вугрів» (Наказ МОЗ України від 05.01.2022 №7). Під час проведення інформаційно-консультаційної допомоги фармацевтичні працівники можуть порадишити відвідувача звернутися до лікаря у випадку загрозливих станів, а саме: при ураженні великих ділянок шкіри, поява висипу після застосування або відміни лікарських засобів (глюкокортикоїдів, статевих гормонів, протисудомних засобів та ін.), підвищенні температури тіла, появі болісних відчуттів у зоні лімфатичних вузлів, наявності сильного свербіжу у місці висипань, висип залишає рубці та у випадку депресивного стану пацієнта (Комаріда О О та ін., б. д.). Таким чином, зменшуються ризики самолікування та збільшується ймовірність звернення пацієнта для надання медичної допомоги. Так, за результатами попередніх досліджень іноземних науковців було показано, що більше 70 % пацієнтів з вугровою хворобою чекали більше року, для звернення до закладу охорони здоров'я (Jennifer Athay Adams та ін., 2021).

Варто відмітити важливе значення фармацевтичної опіки у профілактиці вугрового висипу. Зокрема, аптечні працівники здійсню-

ють інформаційну та просвітницьку роботу щодо гігієни обличчя, модифікації режиму харчування, здійснення немедикаментозних заходів. При відпуску безрецептурних лікарських засобів фармацевт має надавати рекомендації щодо особливостей застосування. Так, топічні засоби для лікування вугрів наносять на очищену шкіру, втираючи до повного поглинання. При вираженому почервині, свербіжжю та лущенні шкіри пацієнти мають зменшити частоту використання засобів. Слід пам'ятати, що противугрові засоби можуть викликати фотосенсибілізацію шкіри, тому важливо уникати інтенсивного сонячного опромінення. Окрім того, необхідно дотримуватися тривалості лікування: препарати бензоїл пероксиду використовувати не більше двох місяців, азалеїнової кислоти – не менше чотирьох місяців (Комаріда О. О. та ін., б. д.; Місюрьова С. В. & Пропіснова В. В., 2018). Обговорюється роль фармацевтичної опіки у попередженні антибіотикорезистентності при лікуванні вугрової хвороби (Jennifer Athay Adams та ін., 2021).

Висновки

Отже, більшість респондентів вдаються до самолікування (67 %), використовують декілька засобів (58 %), приймають в комплексі сорбенти (61 %) при лікуванні вугрової хвороби. Окрім того, більше 80 % опитуваних намагаються самостійно «видавлювати» вугри

та 38 % відзначали появу несприятливих побічних реакцій.

За результатами опитування, для лікування вугрової хвороби респонденти найчастіше використовують препарати кислоти саліцилової, кислоти азалеїнової та кліндаміцину.

Надання якісної фармацевтичної опіки сприяє зменшенню частоти побічних реакцій ($p < 0,05$) та є необхідною умовою для досягнення максимально ефективної терапії вугрової хвороби.

Фінансування

Дане дослідження не отримало зовнішнього фінансування.

Конфлікт інтересів

Відсутній.

Згода на публікацію

Усі автори прочитали та затвердили остаточну версію рукопису. Усі автори погодилися опублікувати цей рукопис.

ORCID ID та внесок авторів

[0000-0002-9752-6898](https://orcid.org/0000-0002-9752-6898) (B,C,D,E) Temirova Olena

[0000-0002-1435-9829](https://orcid.org/0000-0002-1435-9829) (B,C,E) Krat Julia

[0000-0001-6412-3243](https://orcid.org/0000-0001-6412-3243) (A,F) Khaitovych Mykola

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

- Бочарова В. В. (2018). Детермінантні складові стресової реакції у патогенезі вугрової хвороби. *Досягнення біології та медицини*, 31(1), 22–26.
- Герасименко О. І. (2020). Роль гігієни обличчя у попередженні розвитку акне. *International Forum: Problems and Scientific Solutions.*, 34(1), 529–531.
- Державний експортний центр МОЗ України. (2017). *Акне: Клінічна настанова заснована на доказах*. https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/akn_akne.pdf.
- Комаріда О. О., Бабенко М. М., & Лобас М. В. (б. д.). *Протокол фармацевта при відпуску лікарських засобів без рецепта «Профілактика та лікування вугрів»*. <https://www.dec.gov.ua/mtd/protokoly-farmaczevta>.
- Математическая обработка и анализ медико-биологических данных*. (2018). Мединформ.
- Місюрьова С. В., & Пропіснова В. В. (2018). Принципи фармацевтичної опіки при вугровій хворобі. *Матеріали «Міжнародної науково-практичної конференції Сучасні методи корекції проблем шкіри у практиці косметолога»*, 147–148.
- Перепічка М. П. (2019). Комплексне лікування вугрів вульгарних із застосуванням біотину. *Журнал дерматовенерології та косметології імені М.О. Торсуєва.*, 42(2), 72–77.
- Поліон Н. М., & Дюдюк А. Д. (2018). Деякі аспекти актуальності вугрової хвороби. *Дерматовенерологія. Косметологія. Сексopatологія.*, 4(1), 72–77.
- Свердан П. Л. (1998). *Вища математика. Аналіз інформації у фармації та медицині* : підручник. Львів : Світ. 332 с

- Akpınar Kara, Y., & Ozdemir, D. (2019). Evaluation of food consumption in patients with acne vulgaris and its relationship with acne severity. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 19(8), 2109–2113. <https://doi.org/10.1111/jocd.13255>.
- Baldwin, H., & Tan, J. (2020). Effects of diet on acne and its response to treatment. *American Journal of Clinical Dermatology*. <https://doi.org/10.1007/s40257-020-00542-y>.
- Bezcha O., Vasylyeva K., Yemchenko Y., & Oliynichenko Y. (2021). Ефективність застосування ретиноїдів першого покоління в лікуванні акне третього та четвертого ступеня тяжкості для покращення емоційного стану. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*, 21(4), 15–19.
- Cong, T.-X., Hao, D., Wen, X., Li, X.-H., He, G., & Jiang, X. (2019). From pathogenesis of acne vulgaris to anti-acne agents. *Archives of Dermatological Research*, 311(5), 337–349. <https://doi.org/10.1007/s00403-019-01908-x>.
- Damiani, G., Gironi, L. C., Grada, A., Kridin, K., Finelli, R., Buja, A., Bragazzi, N. L., Pigatto, P. D. M., & Savoia, P. (2021). COVID-19 related masks increase severity of both acne (maskne) and rosacea (mask rosacea): Multi-center, real-life, telemedical, and observational prospective study. *Dermatologic Therapy*, 34(2). <https://doi.org/10.1111/dth.14848>.
- Dréno, B. (2017). What is new in the pathophysiology of acne, an overview. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 31, 8–12. <https://doi.org/10.1111/jdv.14374>.
- Dréno, B., Dagnelie, M. A., Khammari, A., & Corvec, S. (2020). The skin microbiome: A new actor in inflammatory acne. *American Journal of Clinical Dermatology*, 21(S1), 18–24. <https://doi.org/10.1007/s40257-020-00531-1>.
- Dréno, B., Pécastaings, S., Corvec, S., Veraldi, S., Khammari, A., & Roques, C. (2018). Cutibacterium acnes (Propionibacterium acnes) and acne vulgaris: A brief look at the latest updates. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 32, 5–14. <https://doi.org/10.1111/jdv.15043>.
- Farrukh Farhan Afzal, Sania Ahmad, Muhammad Younas Mehrose, Muhammd Saleem, Muhammad Amin Yousaf, Abdul Malik Mujahid, aif Ur Rehman, & Moazzam Nazeer Tarar. (2019). Efficacy of micro-needling on post-acne scars. *Journal of Ayub Medical College*, 31(3), 336–339.
- Heng, A. H. S., & Chew, F. T. (2020). Systematic review of the epidemiology of acne vulgaris. *Scientific Reports*, 10(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-62715-3>.
- Jennifer Athay Adams, Alex J. Adams, & Michael E. Klepser. (2021). Pharmacist prescriptive authority for acne: An evidence-based approach to policy. *Pharmacy Practice*, 12(2). <https://doi.org/10.24926/iip.v12i2.3897>.
- Kwon, H., Yoon, J., Hong, J., Jung, J., Park, M., & Suh, D. (2012). Clinical and histological effect of a low glycaemic load diet in treatment of acne vulgaris in korean patients: A randomized, controlled trial. *Acta Dermato Venereologica*, 92(3), 241–246. <https://doi.org/10.2340/00015555-1346>.
- Marron, S. E., Chernyshov, P. V., & Tomas-Aragones, L. (2019). Quality-of-Life research in acne vulgaris: Current status and future directions. *American Journal of Clinical Dermatology*, 20(4), 527–538. <https://doi.org/10.1007/s40257-019-00438-6>.
- Oge L. K., Broussard A., & Marshall M. D. (2019). Acne vulgaris: Diagnosis and treatment. *American Family Physician*, 100(8), 475–484.
- Salamzadeh, J., Torabi Kachousangi, S., Hamzelou, S., Naderi, S., & Daneshvar, E. (2020). Medication adherence and its possible associated factors in patients with acne vulgaris: A cross-sectional study of 200 patients in Iran. *Dermatologic Therapy*, 33(6). <https://doi.org/10.1111/dth.14408>.
- Sevimli Dikicier, B. (2019). Topical treatment of acne vulgaris: Efficiency, side effects, and adherence rate. *Journal of International Medical Research*, 47(7), 2987–2992. <https://doi.org/10.1177/0300060519847367>.
- Xu, S., Zhu, Y., Hu, H., Liu, X., Li, L., Yang, B., Wu, W., Liang, Z., & Deng, D. (2021). The analysis of acne increasing suicide risk. *Medicine*, 100(24), Стаття e26035. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000026035>.
- Yousaf, A., Hagen, R., Delaney, E., Davis, S., & Zinn, Z. (2020). The influence of social media on acne treatment: A cross-sectional survey. *Pediatric Dermatology*, 37(2), 301–304. <https://doi.org/10.1111/pde.14091>.
- Yu, Y., Dunaway, S., Champer, J., Kim, J., & Alikhan, A. (2020). Changing our microbiome: Probiotics in dermatology. *British Journal of Dermatology*, 182(1), Стаття e28-e28. <https://doi.org/10.1111/bjd.18659>.

The importance of pharmaceutical care in the release of drugs for the prevention and treatment of acne in women

Temirova Olena, Krat Julia, Khaitovych Mykola

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

Abstract: acne vulgaris ranks third in the structure of dermatological diseases and is an urgent medical and social problem. The disease is often the cause of psycho-emotional disorders and contributes to the deterioration of patients' quality of life and social activity. However, the treatment of acne vulgaris is complex and long-term. This study aims to assess the role of pharmaceutical care in the release of drugs to prevent and treat acne in women. An anonymous survey of 100 teenage girls and women of different ages on a single specially designed questionnaire, considering the problems of acne treatment. Methods of an anonymous questionnaire survey, computer data processing, and graphics are used. It was found that the majority (82 %) of respondents considered the treatment of acne vulgaris to be problematic. In addition, only 36 % of respondents sought medical help, while the majority resorted to self-medication. The main drugs of choice were salicylic (42 %) and azelaic acids (38 %), clindamycin (24 %), benzoyl peroxide (11 %), and isotretinoin (10 %). In most cases (58 %) complex therapy was used. In addition, almost 60 % of respondents used sorbents during the treatment of acne vulgaris, and almost 20 % - combined oral contraceptives. Most respondents reported improvement after the end of treatment (57 %) and at least a week of therapy (29 %). It is important to note that 38 % of respondents noted the occurrence of adverse side effects with anti-acne drugs, the most common of which were: dry skin (68.7%), redness (56.3 %), increased rash (25.0 %), and itching (20.8 %). In addition, most respondents (80 %) did not observe facial hygiene and tried to "squeeze" acne vulgaris. At the same time, only half of the respondents received recommendations on the regime and rules for the use of anti-acne drugs from pharmacists. While within the framework of pharmaceutical care, pharmacists identify threatening conditions that require medical attention, provide recommendations on the rules and mode of use of over-the-counter drugs, and carry out informational and educational work on facial hygiene, dietary modifications, and non-drug measures. Therefore, given the high prevalence of self-medication, the use of several drugs, the importance of following the rules of skin hygiene, and providing quality pharmaceutical care are necessary for achieving the most effective and safe treatment of acne.

Key words: [acne vulgaris](#); [pharmaceutical care](#); [self medication](#); [nonprescription drugs](#); [questionnaires](#).

UDC: 615.322.011:634.74:631.531
[https://doi.org/10.32345/USMYJ.2\(131\).2022.78-84](https://doi.org/10.32345/USMYJ.2(131).2022.78-84)

Received: February 02, 2022

Accepted: May 02, 2022

The study of biological active compounds of lipophilic fraction of *Schisandra chinensis* (Turcz.) Baill seeds

Melnyk Inna¹, Kovalska Nadiya¹, Karpiuk Uliana¹, Skripchenko Nadiya²

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv. Ukraine

²Hryshko Kyiv National Botanical Garden NAS of Ukraine, Kyiv. Ukraine

Address for correspondence:

Melnyk Inna

E-mail: innameynyk1999@icloud.com

Abstract: *Schisandra chinensis* (Turcz.) Baill - Chinese magnolia - a well-known fruit plant in traditional Chinese and Korean medicine. The fruits and seeds of *S. chinensis* are rich in biologically active substances. According to the literature (Irfan M. etc, 2020; Liu G-Z. etc, 2020; Sun W. etc, 2021; Zhao T. etc., 2021; Bodrevich B.B. etc, 2017) the following therapeutic effects of *S. chinensis* fruits and seeds can be called: immunomodulatory, tonic, adaptogenic, anti-inflammatory, hepatoprotective, nephroprotective, tonic. The study of the *S. chinensis* raw materials continues in the future, to reveal a wider range of therapeutic actions. The study of *S. chinensis* seeds is quite relevant to expand the range of standardized medicinal raw materials, which is not included in the monographs of the State Pharmacopoeia of Ukraine. The main purpose of this study is to obtain the lipophilic fraction of *S. chinensis* seeds and to study the composition of different groups of lipophilic substances in the resulting fraction. The main method of obtaining the lipophilic fraction of *S. chinensis* seeds is a comprehensive extraction in the Soxhlet apparatus. The chemical reaction was used to determine the presence of tocopherols. The presence of the main groups of biologically active substances in the lipophilic fraction of *S. chinensis* seeds was established by the method of two-dimensional thin-layer chromatography. The study of fatty acid composition was performed by gas chromatography/mass spectrometry (Su L. etc, 2020). The yield of lipophilic fraction of *S. chinensis* seeds was 35.79±0.7%. The obtained lipophilic fraction of *S. chinensis* seeds is an oily liquid of deep yellow color with a characteristic specific odor. The presence of tocopherols was established. Thin layer chromatography in the solvent system: I direction - hexane-acetone (8: 2), II direction - hexane-acetone (8: 4), development reagent - Stahl reagent, identified at least 14 compounds of terpene nature. As a result of studies of fatty acids by gas chromatography/mass spectrometry, the quantitative content of 6 fatty acids was identified and established: palmitic, linoleic, oleic, stearic, gondoic and nonadecanoic. The quantitative content of unsaturated fatty acids significantly exceeded the quantitative content of saturated fatty acids. The results of the study give grounds to draw the following conclusions: the studies confirm the rich composition of the lipophilic fraction of *S. chinensis* seeds: tocopherols, 14 terpenes, 6 fatty acids, of which saturated fatty acids (palmitic, stearic, nonadecanoic) and unsaturated fatty acids, oleic and gondoic); The results of the study suggest the anti-inflammatory, antioxidant, regenerating effect of the lipophilic fraction of *S. chinensis* seeds.

Keywords. [chromatography](#), [fatty acids](#), [mass spectrometry](#), [schisandra](#), [seeds](#)

Introduction

Current researches are increasingly focused on the study and expansion of knowledge about the fruit plant called Chinese magnolia - *Schisandra chinensis* (Turcz.) Baill. The fruits and seeds of this plant are known for their healing properties (Skrypchenko N.V. etc, 2020). From the literature (Kortesoja M. etc, 2019; Xu M. etc, 2020; Skrypchenko N. and others, 2017) we know about the main therapeutic activities of *S. chinensis*: adaptogenic, tonic, reparative, anti-inflammatory, immunomodulatory. Medicinal plant raw materials of Chinese magnolia - fruits and seeds - are rich in the following groups of biologically active substances: lignans, fatty acids, organic acids, macro- and micronutrients, polysaccharides, essential oils, tannins, saponins (Kortesoja M. etc, 2019).

In official medicine, the fruits and seeds of Chinese magnolia are used as a tinctures, tablets, capsules and powders. The pharmaceutical market of Ukraine distinguishes functional food products as dosage forms. *S. chinensis* fruits are a part of them. These functional products exhibit adaptogenic and tonic properties, prevent infectious diseases, strengthen the general immunity (Instructions for use of Chinese magnolia Energy). The study of the raw materials of Chinese magnolia continues in the future, to reveal a wider range of therapeutic actions. The State Pharmacopoeia of Ukraine includes a monograph on *S. chinensis* fruits. Seeds are not pharmacopoeial raw materials. Therefore, the study of biologically active substances of Chinese magnolia seeds is a relevant.

Among the important substances that need to be studied are lipophilic compounds. These include, for example, fatty acids. Fatty acids are carboxylic acids with an aliphatic chain. They are usually saturated or unsaturated. There are two main types of the unsaturated fats: monounsaturated and polyunsaturated. Fatty acids are important dietary sources of fuel for human body and important structural components for cells. They are involved in fat biosynthesis. Fatty acids are contained in lipophilic fractions of medicinal plant raw materials and determine their therapeutic effect: anti-inflammatory, reparative, antibacterial, etc. (He M. etc, 2020, Melnyk I.I. and others, 2021).

Fatty acids are replenished by food. When insufficient amounts of fatty acids enter the human body, atherosclerosis develops rapidly, which causes a number of cardiovascular diseases. Fatty acids reduce the aggregation capacity of platelets, blood cholesterol levels, blood pressure, increase the elasticity of the walls of blood vessels. The lack of fatty acids can lead to stroke or myocardial infarction (Fedosov A.I. etc., 2018).

Aim

The purpose of our study is to obtain the lipophilic fraction of Chinese magnolia seeds and to study the different groups of biologically active substances there.

Raw materials were collected during flowering in the department of acclimatization of fruit plants of Hryshko Kyiv National Botanical Garden NAS of Ukraine.

Methods

Extraction. The lipophilic fraction from crushed Chinese magnolia seeds (1.0-1.5 mm) was obtained by the method of exhaustive extraction in the Soxhlet apparatus. In this method, chloroform was used as an extractant (Shao. S. etc., 2020). Calculation of the yield of lipophilic substances (X) of Chinese magnolia seeds in percent was performed according to the following formula 1:

$$X = \frac{(m_1 - m_0) \times 100}{m} \quad (1),$$

where X – the content of lipophilic fraction, (%);
 m_1 – the weight of the receiver with lipophilic extract, (g);

m_0 – the weight of empty receiver, (g);

m – the weight of Chinese magnolia seeds, (g).

We studied the organoleptic and physicochemical parameters of the lipophilic fraction after obtaining.

The presence of tocopherols. The presence of tocopherols was determined by a chemical reaction. 0.05 g of lipophilic fraction was dissolved in 1 ml of chloroform in a test tube with a ground stopper. 2 ml of 0.2% solution of phosphorus-molybdenic acid in glacial acetic acid were added. Observed the presence of the corresponding color (Marchyshyn SM and others, 2020).

Thin layer chromatography. The study by two-dimensional thin layer chromatography were performed on plates Silufol UV-254 (Kavelier,

Czech Republic), size 150*150 mm in solvent systems hexane-acetone: I direction - hexane-acetone (8:2) II direction - hexane-acetone (8:4). Solvents for the preparation of the system used ch.d.a. or h.h. 1% n-dimethylaminobenzaldehyde (Stahl's reagent) was used to develop the chromatogram. After treatment of the chromatographic plate with freshly prepared reagent, it was dried in a fume hood at a temperature of 80-90 ° C for 2-5 min (Nowak A. etc, 2019). Then observed on the chromatogram showed spots that had different colors. The chromatographic plate was viewed in UV light, both before and after treatment with the reagent.

The research of fatty acid composition. Fatty acid analysis was performed by gas chromatography/mass spectrometry. A portion of the lipophilic fraction was placed in a glass vial. 2.0 ml of a 2% solution of acetyl chloride in methanol and a solution of nonadecanoic acid (as an inner standard) were added. The mixture was stirred and placed on an ultrasonic bath at 80 °C. Fatty acid methylation was performed for 2 h, after which the obtained fatty acid methyl esters were extracted with hexane. An aliquot of the extract was used for the chromatographic study.

Chromatographic separation was performed on a gas chromatographic mass spectrometric system Agilent 6890N/5973 inert (Agilent technologies, USA). Capillary column HP-5ms (30 m × 0.25 m × 0.25 μm, Agilent technologies, USA). The separation conditions were as follows: evaporator temperature - 250 °C; interface temperature - 280 °C; temperature programming mode: initial temperature - 150 °C / 4 min, with gradient 5 °C / min, final temperature - 300 °C / 6 min. A sample volume of 1 μl was administered in a flow separation mode of 1:50. SCAN detection mode in the range of 38-400 m / z. The carrier gas flow rate is 1.0 ml/min (Marchyshyn S.M. et al., 2020).

The identification of methyl esters of fatty acids was performed using data from the library of mass spectra NIST 02. The calculation of the quantitative content was performed by adding a solution of internal standard (20 μg / sample) in the test sample according to formula 2:

$$X = \frac{S_x \times m_{is} \times 1000}{S_{is} \times m} \quad (2),$$

where X – fatty acid content, mg/g;

m_{is} – the mass of the internal standard for the test;

m – the mass of the sample, g;

S_x – the area of the identified compound;

S_{is} – area of internal standard.

Results

The yield of lipophilic fraction of Chinese magnolia seeds was 35.79±0.7%. The lipophilic fraction of Chinese magnolia seeds is an oily liquid with rich yellow color and a characteristic inherent odor. The solubility of lipophilic fraction of *S. chinensis* seeds: partially soluble in alcohol (with the formation of a white precipitate); completely soluble in chloroform; insoluble in water.

As a result of studying the presence of tocopherols in the lipophilic fraction of Chinese magnolia seeds, an intense emerald green color was observed in vitro with the test solution and reagent. This confirms the presence of tocopherols in the studied lipophilic fraction.

At least 14 compounds were identified in the lipophilic fraction of Chinese magnolia seeds by thin layer chromatography. The scheme of thin-layer chromatography of the lipophilic fraction of Chinese magnolia seeds is shown in Fig. 1.

Spots with the following color were found on the chromatogram in visible light: 1) purple; 2) yellow; 3) yellow; 4) pink-gray; 5) roses; 6) pink-gray; 7) purple; 8) pink-purple; 9) gray-purple; 10) gray; 11) gray-purple; 12) lilacs; 13) pink-purple; 14) gray-purple.

The color of the spots generally corresponded to pink-brown when viewing the chromatograms in UV light at a wavelength of 254 nm, only spot 3 corresponded to a dark yellow color; in UV light at a wavelength of 365 nm, the color of the spots changed to yellow, dark yellow, dark brown, white-blue.

After treatment with Stahl's reagent in visible light, the yellow spots remained unchanged, the blue and brown spots turned pink and purple, new spots and purple spots appeared (Fig. 1); in UV light at a wavelength of 365 nm, four yellow spots were visible. All of the above indicates the presence of terpene compounds..

The quantitative content of 6 fatty acids (table 1) was identified and determined by gas chromatography/mass spectrometry: palmitic, linoleic, oleic, stearic, gondoic and nonadecanoic. The

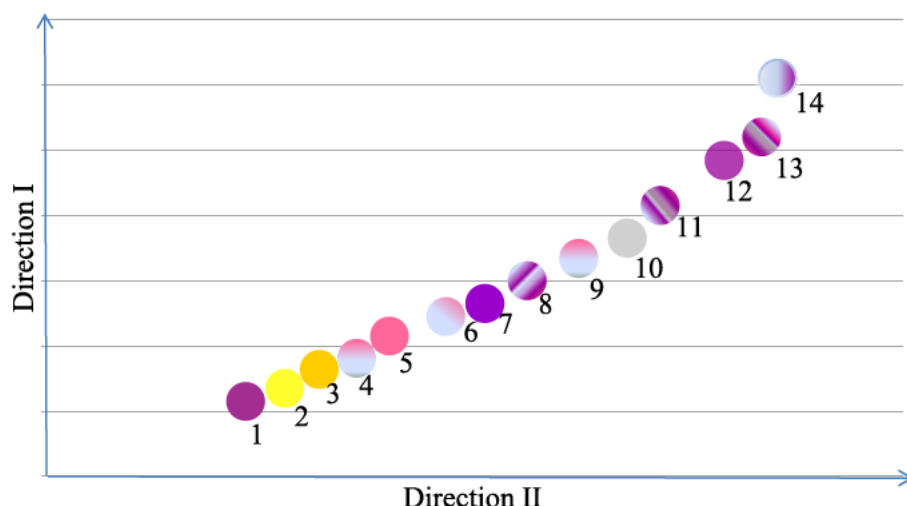


Figure 1. Chromatogram of the lipophilic fraction of Chinese magnolia seeds in visible light. Solvent system: I direction - hexane-acetone (8:2), II direction - hexane-acetone (8:4); detection: Stahl's reagent.

Склад жирних кислот

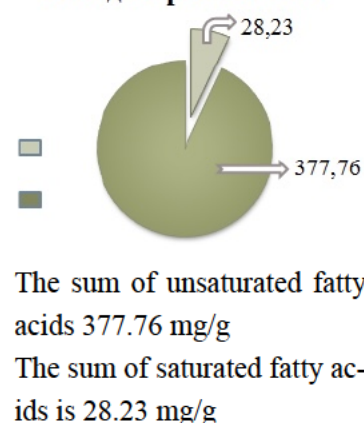


Figure 3. Comparison of the sum of saturated and unsaturated fatty acids in the lipophilic fraction of Chinese magnolia seeds

chromatogram of fatty acids of the lipophilic fraction of Chinese magnolia seeds is shown in Figure 2.

The sum of unsaturated fatty acids of the lipophilic fraction of Chinese magnolia seeds exceeds the sum of saturated fatty acids and is equal to 377.76 mg/g and 28.23 mg/g, respectively, as illustrated in Figure 3.

The lipophilic fraction of Chinese magnolia seeds contains linoleic acid in a big amount (267.56 ± 1.4 mg/g), which is an essential fatty acid and has the following therapeutic effects: antioxidant, anti-inflammatory, reparative (Melnyk I.I. and others, 2021). Linoleic acid is used in the food industry: baby formula and sports nutrition. It is becoming more popular in cosmetology and

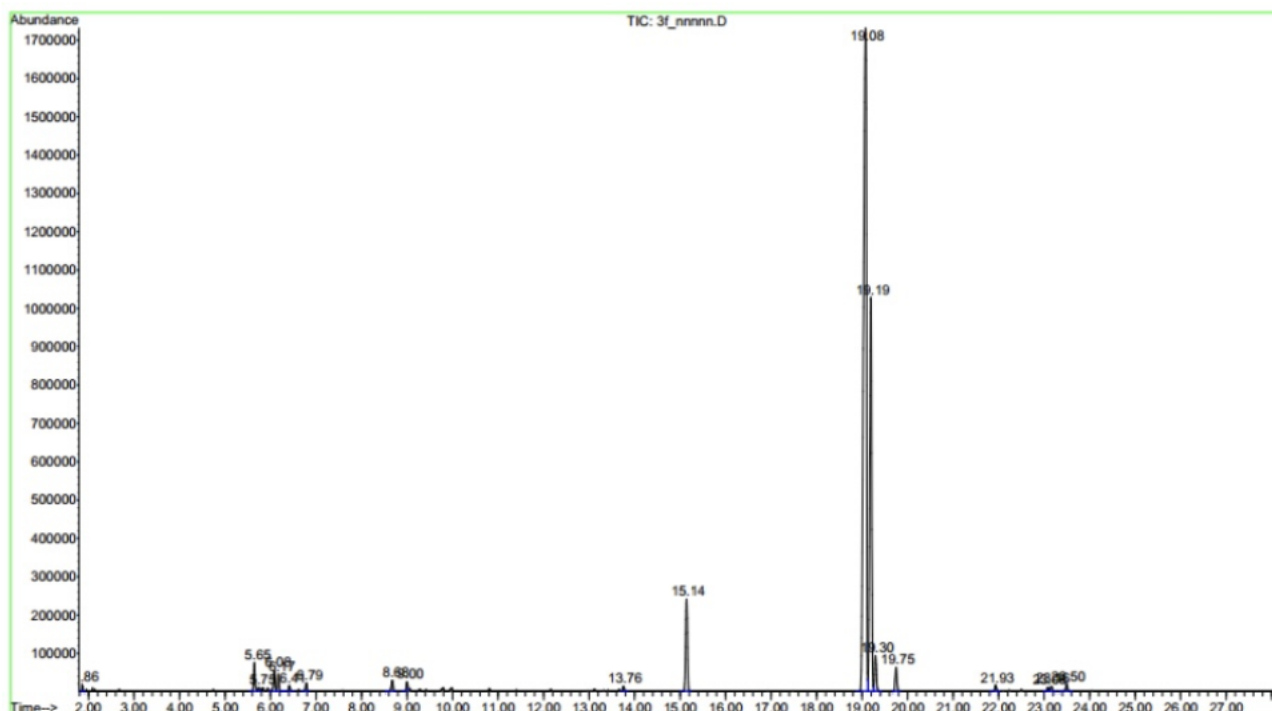


Figure 2. Chromatogram of fatty acids of the lipophilic fraction of Chinese magnolia seeds

Number	The trivial name of fatty acids	Systematic name of fatty acids	Chemical formula	Content, mg/g
Saturated fatty acids				
1	Nonadecanoic acid	Honadecyl acid	C19H38O2	Inner standard
2	Palmitic acid	Hexadecanoic acid	C16H32O2	22.57±0.72
3	Stearic acid	Octadecanoic acid	C18H36O2	5.66±0.22
Unsaturated fatty acids				
4	Linoleic acid	CIS, CIS-9,12-octadecadienoic acid	C18H32O2	267.56±1.4
5	Oleic acid	Cis-9-octadecenoic acid	C18H34O2	108.26±4.4
6	Gondoic acid	11-eicosenic acid	C20H38O2	1.94±0.074
The total amount of fatty acids				405.99

Table 1. Quantitative content of fatty acids in the lipophilic fraction of Chinese magnolia seeds

is part of a number of cosmetics (Jason Y. etc, 2021).

A rather large component of the lipophilic fraction of *S. chinensis* seeds is oleic acid (108.26±4.4 mg/g), which is part of many cosmetics and has regenerating properties (Melnyk I.I. and others, 2021). Oleic acid is also used as a dietary supplement (Jason Y. etc, 2021).

Gondoic acid (1.94±0.074 mg/g) is an unsaturated fatty acid. It has the lowest content in the lipophilic fraction.

Discussions and Conclusions

The lipophilic fraction of Chinese magnolia seeds was obtained the yield of 35.79±0.7%. At least 14 compounds of terpene nature were identified using two-dimensional thin layer chromatography. Qualitative composition and quantitative content of fatty acids were identified and established by gas chromatography/mass spectrometry. The highest content of low linoleic acid - 267.56±1.4 mg/g. The total amount of fatty acids was 405.99 mg/g. Unsaturated fatty acids predominated - 377.76 mg/g.

Thus, the studies confirm the rich composition of the lipophilic fraction of Chinese magnolia seeds and allow to predict the anti-inflammatory, antioxidant, regenerating effect of the lipophilic

fraction of Chinese magnolia seeds. The obtained data can also be used in the development of quality control methods for Chinese magnolia seeds.

Financing

This study did not receive external funding.

Conflict of interest

There is no conflict of interest in this article. No rewards received.

Consent to publication

All authors of the article are acquainted with the final version of the manuscript and have no objections to its publication. The article does not use personal data and information about patients.

ORCID ID and AUTHORS CONTRIBUTION

[0000-0002-8520-4760](https://orcid.org/0000-0002-8520-4760) (B,D) Melnyk Inna
[0000-0003-2673-5446](https://orcid.org/0000-0003-2673-5446) (A,B,C) Kovalska Nadiya

[0000-0002-8316-4910](https://orcid.org/0000-0002-8316-4910) (A,E,F) Karpiuk Uliana

[0000-0002-1233-9920](https://orcid.org/0000-0002-1233-9920) (B) Skripchenko Nadiya

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

- He M, Qin C-X, Wang X and Ding N-Z (2020) Plant Unsaturated Fatty Acids: Biosynthesis and Regulation. *Front. Plant Sci.* 11:390. <https://doi.org/10.3389/fpls.2020.00390>
- Hu G., Qi Z., Wang Z. (2020). Article Effects of Deacidification on Compositions of *Schisandra chinensis* Ethanollic Extract and Studies on Acute Toxicity in Mice Gaosheng. *Molecules.* V. 21. P. 2-10. <https://doi.org/10.3390/molecules25246038>
- Irfan M., Kwak Y.-S., Han C.-K. (2020). Adaptogenic effects of Panax ginseng on modulation of cardiovascular function. *Journal of Ginseng Research.* V. 44. P. 538-543. <https://doi.org/10.3390/ph14101010>
- Jason Y., Suryadi I., Sunarso J. (2021). Experimental measurement and correlation of phase equilibria of palmitic, stearic, oleic, linoleic, and linolenic acids in supercritical carbon dioxide. V. 97. P 487-490.
- Kortesoja M., Karhu E., Fresdottir J. (2019). Impact of dibenzocyclooctadiene lignans from *Schisandra chinensis* on the redox status and activation of human innate immune system cell. *Free Radical Biology and Medicine.* V. 131. P. 309-316. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.12.019>
- Liu G-Z., Liu G.-Z., Sun Y.-P. (2020). Lignans and Terpenoids from the Leaves of *Schisandra chinensis*. *Chemistry & Biodiversity.* – 2020. V. 2. P. 112-118.
- Nowak A., Zakt M. (2019). Potential of *Schisandra chinensis* (Turcz.) Baill. In Human Health and Nutrition: A Review of Current Knowledge and Therapeutic Perspectives. *Nutrients.* V.11. P. 2-13. <https://doi.org/10.3390/nu11020333>
- Shao. S., Wang M.-X., Fan L. (2020). Antifatigue Activiti of Glycoprotein from *Schisandra chinensis* Functions by Reducing Oxidative Stress. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine.* P. 1-8. <https://doi.org/10.1155/2020/4231340>
- Skrypchenko N., Slyusar G. (2020). Seed productivity and reproduction features of *Schisandra chinensis* under conditions of the M.M. Gryshko National Botanical Garden. *Plant Introduction.* V. 87/88. P. 39-44. <https://doi.org/10.46341/PI2020018>
- Sobstyl E., Szopa A., Ekiert H. (2020). Effect directed analysis and TLC screening of *Schisandra chinensis* fruits. *Journal of A.* V. 1618. P. 431-435. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2020.460942>
- Su L., Mao C., Wang X. (2020). Rhe Anti-colitis Effect of *Schisandra chinensis* Polysaccharide is Associated with the Regulation of the Compositions and Metabolism of Gut Microbiota. *Front Cells Infected Microbiol.* V. 10. P. 72-76. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.519479>
- Sun W., Shahrajabian M., Cheng Q. (2021). *Schisandra chinensis*, Five Flavor Berry, a Traditional Chinese Medicine and a Super-Fruit from North Eastern China . *Pharmacognosy Communications.* V.11. P. 13-18. <https://doi.org/10.5530/pc.2021.1.4>
- Xu M., Wang J., Zhao X. (2020). Polysaccharide from *Schisandra chinensis* acts via LRP-1 reverse microglia activation through suppression of the NF- κ B and MARK signaling. *Journal of Ethnopharmacology.* V. 256. P.125-129.
- Zhao T., Wang F., Gue Y. (2021). Structural characterization of a novel *Schisandra chinensis* polysaccharides and nutritional intervention in immunotoxicity to PCBs. / T. V.258. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2020.117380>
- Бодревич Б.Б., Вдовиченко В.І., Панасюк М.Т. (2017). Рослинно-медикаментозні взаємодії в клінічній практиці. Рациональна фармакотерапія. – 2017. В.1(42). – 5-12с.
- Інструкція по застосуванню Лимонника Енерджі [Електронний ресурс]: <https://www.add.ua/ua/limonnik-jenerdzhi-kapsuly-20.html>
- Марчишин С.М., Івасюк І.М., Будняк Л.І.(2020) Вміст вуглеводнів у бульбах смикавця істівного (чуфи) (*Cyperus Esculentus L.*) Міжнар. наук.-практ. конф., «Planta+. Досягнення та перспективи» Київ – 118,132.
- Мельник І.І, Карпюк У.В., Ковальська Н.П. (2021). Кількісне визначення жирних кислот у ліпофільній фракції насіння лимонника китайського *Schisandra chinensis* (Turcz.) Baill. Сучасні аспекти створення лікарських засобів. Х.: НФаУ, 2021. – 143-144с.
- Скрипченко Н.В., Джуренко Н.І., Слюсар Г.В. (2017). Біохімічні особливості плодів лимонника китайського (*Schisandra chinensis* (Turcz.) Baill.). Медична та клінічна хімія. 2017. – Т. 19, №2. 39-42 с.
- Слюсар Г.В. (2018). Особливості цвітіння та плодоношення *Schisandra chinensis* (Turcz.) Baill. За умов інтродукції в правобережному лісостепу України: Інтродукція рослин. 2018. – 10 -14 с.
- Федосов А.І., Кисличенко В.С., Новосел О.М. Дослідження жирнокислотного складу артишоку суцвіть методом газової хроматографії. (2018). Фітотерапія. Часопис. 2018. - №1. 31-35 с.

Вивчення біологічно активних речовин ліпофільної фракції насіння лимонника китайського *Schisandra chinensis* (Turcz.) Baill

Мельник Інна¹, Ковальська Надія¹, Карпюк Уляна¹, Скрипченко Надія²

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

²Національний ботанічний сад імені М. Г. Гришка НАН України, Київ, Україна

Address for correspondence:

Melnyk Inna

E-mail: innameinyk1999@icloud.com

Анотація: *Schisandra chinensis* (Turcz.) Baill – лимонник китайський – добре відома плодова рослина у традиційній китайській та корейській медицині. Плоди та насіння лимонника китайського багаті на біологічно активні речовини. На даний момент, із проведеного аналізу літератури (Irfan M. etc, 2020; Liu G-Z etc., 2020; Sun W., Shahrajabian etc, 2021 ; Zhao T.etc, 2021); Бодревич Б.Б та ін., 2017) можна назвати наступні терапевтичні дії плодів та насіння лимонника китайського: імуномодуюча, тонізуюча, адаптогенна, протизапальна, гепатопротекторна, нефропротекторна, загальнозміцнювальна. Вивчення сировини лимонника китайського продовжується й надалі, для розкриття ширшого діапазону терапевтичних дій. Дослідження саме насіння лимонника китайського є досить актуальним, для розширення асортименту стандартизованої лікарської сировини, яка не входить до монографій Державної фармакопеї України. Основною метою даного дослідження є одержання ліпофільної фракції насіння лимонника китайського та дослідження складу різних груп ліпофільних речовин у одержаній фракції. Основним методом одержання ліпофільної фракції насіння лимонника китайського є вичерпна екстракція у апараті Сокслета. Хімічну реакцію використано для встановлення наявності токоферолів. Методом двовимірної тонкошарової хроматографії встановлено наявність основних груп біологічно активних речовин у ліпофільній фракції насіння лимонника китайського. Вивчення жирнокислотного складу проводили методом газової хроматографія/мас-спектрометрії (Su L. etc, 2020). Вихід ліпофільної фракції насіння лимонника китайського складав 35,79±0,7%. Отримана ліпофільна фракція насіння лимонника китайського являє собою маслянисту рідину насиченого жовтого кольору із характерним специфічним запахом. Встановлено наявність токоферолів. Методом тонкошарової хроматографії у системі розчинників: I напрямом – гексан-ацетон (8:2), II напрямом – гексан-ацетон (8:4), реактив проявлення – реактив Штала, ідентифіковано не менше 14 сполук терпенової природи. В результаті проведених досліджень жирних кислот методом газової хроматографія/мас-спектрометрії ідентифіковано та встановлено кількісний вміст 6 жирних кислот: пальмітинова, лінолева, олеїнова, стеаринова, гондоїнова та нонадеканова. Кількісний вміст ненасичених жирних кислот значно переважав кількісний вміст насичених жирних кислот. Результати дослідження дають підстави зробити наступні висновки: проведені дослідження підтверджують багатий склад ліпофільної фракції насіння лимонника китайського: наявні токофероли, 14 речовин терпенової природи, 6 жирних кислот, з яких ідентифіковано насичені жирні кислоти (пальмітинова, стеаринова, нонадеканова) та ненасичені жирні кислоти (лінолева, олеїнова та гондоїнова); одержані результати дослідження дають змогу припускати протизапальну, антиоксидантну, регенеруючу дію ліпофільної фракції насіння лимонника китайського.

Ключові слова. Газова хроматографія, жирні кислоти, лимонник китайський, мас-спектрометрія, насіння.

PHYSICAL THERAPY, OCCUPATIONAL THERAPY /
ФІЗИЧНА ТЕРАПІЯ, ЕРГОТЕРАПІЯ

UDC: 616.743-071.4-02:616.12-008.331.1]-092
[https://doi.org/10.32345/USMYJ.2\(131\).2022.85-94](https://doi.org/10.32345/USMYJ.2(131).2022.85-94)

Received: April 27, 2022

Accepted: June 03, 2022

Possible relations between arterial hypertension and cervical spine fibromyalgias (literature review)

Kovaleva Alla¹, Khudetskyi Igor¹, Kovalyova Oleksandra³

¹ Department of biosafety and human health, National Technical University of Ukraine “Igor Sikorsky Kyiv polytechnic institute”, Kyiv, Ukraine

² PhD, Senior Lecturer, London South Bank University, London, United Kingdom

Address for correspondence:

Kovaleva Alla

E-mail: kovaleva_alusik@ukr.net

Abstract: *The literature review analyses and systematises currently available information on fibromyalgia etiology and pathogenesis, hypertension classification and causes, and considers possible relationships between cervical fibromyalgia and hypertension. Statistical data on mortality in Ukraine related to cardiovascular diseases, including hypertension, are highlighted. A concise classification of arterial hypertension according to the International Classification of Diseases-10 (ICD-10) and the International Classification of Diseases-11 (ICD-11) is provided, and its pathogenesis (essential hypertension, resistance hypertension and hypervolemia) is outlined. Physiological relations between cervical spine and cardiovascular system are considered. The main diagnostic criteria for fibromyalgia classification and its development stages are described. Prevalence of fibromyalgia is identified and its forms are classified in accordance with ICD-11. The available data on the likely causes of fibromyalgia pain and any established mechanisms of fibromyalgia pathogenesis, including, but not limited to peripheral and central sensitisation, neurogenic inflammatory processes occurring in the disease-associated peripheral tissues, spinal cord and brain, as well as potential involvement of genetic, endocrine, psychopathological factors and sleep disorders in fibromyalgia development are discussed. The current formal criteria for fibromyalgia classification (revised in 2016), together with assessment of the main pharmacological and non-pharmacological fibromyalgia treatment methods and approaches based upon available published clinical trials outcomes are described. The main directions of fibromyalgia research are identified, and further prospective studies covering different relationship aspects between hypertension and cervical fibromyalgia are evaluated. Among the available literature sources, the only study of patients with comorbid fibromyalgia (fibromyalgia was diagnosed using 1990 American College of Rheumatology criteria and evaluated by Revised fibromyalgia impact questionnaire (FIQR)) and hypertension (blood pressure levels were assessed using the WHO protocol) has been reported. However, this group has only studied the dynamics of changes in cortisol, melatonin and serotonin blood levels, which accompany these pathologies, and these authors have found that fibromyalgia tender points' quantity and FIQR scores are much higher in hypertensive patients with fibromyalgia in comparison with the rest, which has led them to the conclusion that hypertension prevalence in patients with fibromyalgia could be related to fibromyalgia*

severity. Thus, this thorough literature review demonstrates that clinical studies examining possible relationships between hypertension and cervical spine fibromyalgia are at lack and require further considerations.

Key words: [cardiovascular system](#), [cervical vertebrae](#), [comorbidity](#), [fibromyalgia](#), [hypertension](#), [international classification of diseases](#), [pain](#).

Introduction

According to the official Ukrainian Ministry of Health statistics, every third adult in Ukraine suffers from hypertension. Every year, over a million people are diagnosed with hypertension among patients assessed in medical institutions for the first time. High blood pressure (BP) is the main cause of atherosclerosis, the key cardiovascular risk factor which significantly (3-4 times) increases incidence of coronary heart disease (CHD) and stroke, heart and kidney failure, as well as elevates overall occurrence of various cerebrovascular disorders by 7 times. When analysing the total mortality structure of the Ukrainian population, it becomes apparent that 66.3% of deaths result from circulatory system diseases. Therefore, reduction of arterial hypertension is the vital factor in lowering cardiovascular disease risks and improving the overall population health (Karel et al., 2019). Treatment of cervical spine pathologies can improve hypertension course (Zharova and Shevtcova, 2011), so it is reasonable to assume that hypertension development and progression might be associated with cervical spine disorders, in particular with neck fibromyalgia.

Aim

Evaluate possible links between hypertension and cervical spine fibromyalgia by assessing all relevant published research data.

Methods

Theoretical analysis and synthesis of modern scientific literature sources

Results and discussion

According to the "Health Index Ukraine – 2019" national study, more than 80% of all deaths in Ukraine are due to cardiovascular disease, diabetes, cancer, chronic obstructive pulmonary disease, and mental health disorders (Barska et al., 2020). Nationwide, cardiovascular mortality has increased by almost 8% in 29 years, from 350,605 deaths in 1990 (56.5% of total deaths) to 449,376 deaths (64.3% of total deaths) in 2019 despite

the overall reduction in population headcount. In 2020, taking into account the COVID-19 pandemic, it amounted to 408,721 deaths (33.13% of the total number of deaths) (State Statistics Service of Ukraine, 2020).

1. Aetiology, pathophysiology and epidemiology of hypertension

Today, hypertension is defined worldwide as a social problem that affects public health and life expectancy. According to the current classification (Abanto and Abanto, 2020), the diagnosis of hypertension is established in the case of persistently elevated systolic blood pressure (SBP) up to 140 mm Hg, and / or diastolic blood pressure (DBP) up to 90 mm Hg. Moreover, there are essential hypertension (hypertension disease or primary hypertension) – high blood pressure in absence of an obvious disease cause, and secondary (symptomatic) hypertension the cause of which can be clearly identified. In May 2020, the hypertension classification was updated. According to the updated version, blood pressure is considered normal if it is within the SBP <130 – DBP <85 mm Hg range; high-normal – SBP 130-139 – DBP 85-89 mm Hg; increase of SBP to 140-159 mm Hg and DBP to 90-99 mm Hg indicates I degree hypertension; SBP ≥160 and DBP ≥100 mm Hg – II degree hypertension (Unger et al., 2020).

In Ukraine, the 10th revision (ICD-10) of the International Classification of Diseases has been used for disease statistics coding since the 1st of January, 1999 (Ukrainian Ministry of Health, 1998; WHO, 2004). According to this classification, circulatory system disorders are classified as class IX. Diseases characterised by high blood pressure have codes I10-I15. The following concepts / clarifications of hypertension are included in the I10 section: hypertension, essential, primary, systemic, benign, malignant hypertension.

Secondary (symptomatic) hypertension is classified under the I15 section. Renovascular

hypertension has the I15.0 code; hypertension of nephrogenic origin (associated with other kidney diseases, such as pyelonephritis, glomerulonephritis, etc.) – I15.1; hypertension of endocrine genesis (due to endocrine disorders) – I15.2; secondary hypertension of other origin (for example, haemodynamic – in aortic coarctation, aortic valve insufficiency; neurogenic – in diseases or injuries of the brain or spinal cord; exogenous – in lead, thallium poisoning, etc.) – I15.8; secondary hypertension is unspecified and has I15.9 code (Association of Cardiologists of Ukraine, 2017; WHO, 2004).

There are 3 generalised links in hypertension pathogenesis: emission hypertension, resistance hypertension and hypervolemia. Thus, at the beginning of hypertension development increased SBP, tachycardia and autonomic dysfunction are prevalent, suggesting that the increased heart rate – ejection hypertension plays the key role. As the disease progresses, SAP increase becomes accompanied by that of a DBP, i.e. in the arteries and arterioles tone, which is expressed by an increase in total peripheral vascular resistance (TPVR) and pulmonary vascular resistance (PVR) pointing at the hypertension of resistance. At the same time, the body increases production of antidiuretic hormone (ADH) causing Na⁺ and fluid retention which leads to further CBP increase in some patients, and steady increase in DBP in other patients, or simultaneous elevation of both CBP and DBP in other patient groups. In rare cases, patients' blood pressure levels are almost unchanged. Eventually, heart failure (HF) begins to progress as hypervolemic hypertension develops (Berezyn, 2017).

2. Aetiology, pathophysiology and epidemiology of neck fibromyalgia

One of the most common cervical spine pathologies is fibromyalgia (FM): a complex chronic pain condition characterised by widespread pain, fatigue, sleep disturbances, cognitive problems, anxiety, depression, and loss of functional productivity reaching 75%. FM is also characterised by chronic diffuse generalised musculoskeletal pain, muscle tension, paresthesias, sleep disorders and general weakness, with the appearance of multiple painful points symmetrically spread throughout the body (Casale et al., 2019).

FM syndrome was first described back in the XIX century. Initially, this pathological condition was referred to as fibrositis or “psychogenic rheumatism”, as it was considered a psychosomatic disease. In 1972, formal diagnostic criteria for FM were proposed by H. Smythe (Smythe, 1979) for the first time. Later on (1990), F. Wolfe, H. Smythe and M. Yunus et al. have developed the first diagnostic criteria for FM adopted by the American College of Rheumatology (ACR) (Arnett et al., 2019; Krakov et al., 2021; Wolfe et al., 1990), which had two revisions suggested by F. Wolfe in 2010-2011 (Wolfe et al., 2011) and in 2016 (Wolfe et al., 2016), and continue to attract scientists attention. Also, Burckhardt et al. have designed a patient questionnaire for activity and mental functions disorders assessment (Fibromyalgia Impact Questionnaire) (Burckhardt et al., 1991).

According to recent epidemiological studies, the prevalence of FM is from 2 to 8% of the total population. Despite high FM prevalence, its aetiology and pathophysiological mechanisms are still not fully understood. The overall prevalence of FM in the United States is from 6 to 15%, and it is five times higher among females (Paschali et al., 2021). In Ukraine, FM is rarely diagnosed, which may be due to identified difficulties in separating FM and non-FM patients.

In the 11th revision of the International Classification of Diseases, FM is defined as a syndrome that, according to the criteria published by the ACR in 2010 (ICD-11, 2020), can be both primary (in the absence of any associated disorders) and secondary (associated with rheumatic or other organic diseases) while having the same course. However, several authors argue that the question of primary and secondary FM equivalence is no longer valid since FM has established associations with numerous disorders and most patients with “primary” FM have diagnosed comorbidities (Bennett and Friend, 2019).

The aetiology and pathogenesis of FM are complex and not fully known. Most experts agree that FM is a syndrome of central pain hypersensitivity due to impaired control and perception of pain in the central nervous system (Giral et al., 2021). It is believed that FM pain usually occurs spontaneously but can result from a number of

reasons. Such causes include genetic, environmental, hormonal, neural and immunological, as well as certain infections such as Epstein-Barr virus, parvovirus, brucellosis and Lyme disease, although for the vast majority of patients no specific cause is found (Borg-Stein et al., 2020).

According to the current analytical FM pathogenesis reviews (Sarzi-Puttini et al., 2020), its appearance can be explained by the following possible mechanisms: peripheral and central sensitization (hyperalgesia and/or allodynia, indicating issues with pain amplification or sensory processing in the CNS with neurotrophic brain factor, p-CREB protein, substance P, and possible nerve growth factor involvement, as well as hypersensitivity to various external stimuli, including sound or light), neurogenic inflammatory processes occurring in peripheral tissues, spinal cord and brain (with release of chemokines and cytokines, including IL-6, IL-8, IL-1 β , TNF- α , antinuclear antibodies), leading to edema and dysesthesia, cognitive impairment and fatigue, and emotional distress; numerous clinical studies conducted in FM patients indicated that small unmyelinated C fibres and myelinated A fibres are involved in peripheral neuroinflammation, and increase in nociceptive activity in muscles and other tissues after neurogenic inflammation may further contribute to central sensitisation (O'Mahony et al., 2021). The potential involvement of genetic factors in FM emergence relates to about 100 genes that regulate pain and are important for pain sensitivity or analgesia, in particular it applies to genes encoding potential-dependent sodium channels, GABA-ergic signalling pathways, mu-opioid receptors, catechol-O-methyltransferase (COMT) and GTP cyclohydrolase 1, serotonin transporter gene (SLC6A4), and the vanillin transitory receptor potential gene (TRPV2) which are responsible for pain perception in FM (Polli et al., 2020). The endocrine FM factors involve the hypothalamic-pituitary-adrenal axis as being central to the stress response, in particular including cortisol levels, their circadian variation and increased cortisol secretion in response to adrenocorticotrophic hormone which were studied in FM patients' blood plasma; the relationship between corticotropin-releasing factor levels in cerebrospinal fluid, heart rate variabil-

ity, and pain-related symptoms (e.g., fatigue and depression); low levels of growth hormone and insulin-like growth factor 1 were also established in patients with FM (Lightman et al., 2020). Finally, psychopathological factors and sleep disorders also play a distinct role: the presence of concomitant mental illnesses such as anxiety and depression among patients with FM reached 60% in certain subpopulations, depressive patterns correlated with reports of greater pain severity and duration, as well as greater degree of hyperalgesia / allodynia. Serotonin and norepinephrine imbalance, and sleep deprivation in FM patients have been shown to promote hyperalgesia and increase spontaneous changes in pain and mood, especially in relation to anxiety and depression (Broadbent et al., 2021).

According to the current criteria of the ACR classification after the 2016 revision (Wolfe et al., 2016), the diagnosis of FM is established if the following three conditions are present: 1) widespread pain index (WPI) ≥ 7 and symptom severity index (symptom severity scale – SSS) ≥ 5 or WPI 3-6 and SSS ≥ 9 ; 2) generalised pain, defined as pain in at least 4 of the 5 parts of the body (excluding the lower jaw, chest and abdomen); 3) symptoms of such severity persist for at least ≥ 3 months; 4) the FM diagnosis is valid regardless of other diagnoses and FM the diagnosis does not exclude the presence of other clinically important diseases. FM is determined by WPI and SSS. When determining WPI, the number of body areas in which the patient had pain during the last week (from 0 to 19) is recorded: left upper area (Region 1) includes the left lower jaw, left shoulder girdle, left shoulder, left forearm; right upper part (Region 2) – right part of the lower jaw, right part of the shoulder girdle, right shoulder, right forearm; lower left area (Region 3) – left pelvis (buttocks or large swivel), left thigh, left leg; right lower area (Region 4) – right pelvis (buttocks or large swivel), right thigh, right leg; axial area – neck, upper back, lower back, chest, abdomen. When determining the SSS on a tribal scale (0 = no violations, 1 = minor or mild disorders, mostly mild, or occurring periodically, 2 = moderate significant disorders, frequent and / or moderate, 3 = severe disorders that significantly pronounced, persistent, aggravating) the severity

of fatigue, restlessness, and cognitive symptoms during the last week, as well as the presence / absence of a headache (0-1), pain or spasms in the epigastric region (0-1), and depression (0-1) during the last 6 months are assessed. The final SSS result (0 to 12) is calculated as the sum of the 3 symptoms severity (fatigue, awakening without rest, cognitive symptoms) (0-9), and three other symptoms (headache, pain or cramps in the epigastric region and depression) (0-3). The sum of WPI and SSS is the fibromyalgia severity index (FS) (Wolfe et al., 2016). Also, a short patient questionnaire (6 questions) for FM screening (FiRST) was developed (Fan et al., 2016).

Many factors contribute to FM development in a unique way: genetic predisposition, personal experience, emotional and cognitive factors, the relationship between mind and body, and biopsychological ability to cope with stress. In this sense, FM can be considered as a state of brain/mind and body desynchronization (Perrot, 2019). Therefore, FM treatment should be holistic and comprehensive, being characterised by integration and multidisciplinary interventions (Giusti et al., 2017), and include not only pharmacological intervention, but also patient education, good health keeping, and psychotherapy (Aksoy et al., 2021). The revised European League Against Rheumatism (EULAR) guidelines for the FM treatment have assessed the main pharmacological and non-pharmacological treatments for FM based on available published clinical trials. Among the pharmacological agents considered were amitriptyline (“weak for”), anti-convulsants (pregabalin – “weak for”, gabapentin – only study), cyclobenzaprine (“weak for”), growth hormone (“strong against”), monoamine oxidase inhibitors (“weak against”), nonsteroidal anti-inflammatory drugs (“weak against”), serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (duloxetine and milnacipran – “weak for”), selective serotonin reuptake inhibitors (“weak against”), sodium oxybutyrate (“strong against”), tramadol (“weak for”), strong opioids and corticosteroids (“strong against”). Among the non-pharmacological agents considered were acupuncture (“weak for”), biological feedback (“weak against”), capsaicin (“weak against”), chiropractics (“strong

against”), cognitive-behavioural psychotherapy (“weak for”), physical exercise (“strong for”), hydro/spa therapy (“weak for”), hypnotherapy (“weak against”), massage (“weak against”), meditative movement (“weak for”), invaluable conscious observation/psychosomatic therapy (“weak for”), multicomponent therapy (“weak for”), s-adenosylmethionine (“weak against”), other additional and alternative therapies (controlled mental images, homoeopathy – “strong against”).

Modern scientific studies consider the need for immediate pharmacological treatment initiation, antidepressants and structural GABA analogues including, as most diagnoses of FM are established years after the symptoms onset (Pearson et al., 2020). Standard FM treatments also include antioxidants and vitamins that alter FM symptoms severity (Miranda-Díaz and Rodríguez-Lara, 2017). Certain groups of bioactive compounds and derivatives from medicinal plants have also demonstrated usefulness in FM due to their analgesic activity and antioxidant properties (Bhardwaj et al., 2021; Siqueira-Lima et al., 2019).

Thus, the complexity of its course, significant impact on quality of life, and lack of clearly defined aetiology and pathogenesis make FM an attractive disease for further research, as numerous studies available (Bağcıer et al., 2021) provide only general ideas in regard to FM pathophysiology. Oxidative stress, mitochondrial dysfunction, multivitamin deficiency, and a mismatch between oxidants and antioxidants are typically cited in relation to FM status, development, and course. The lack of specific objective tests or biomarkers with sufficient diagnostic accuracy, as well as availability and limitations of the current tests which can only indicate basic predisposition to FM encourage scientists to consider novel proteomics studies and gene expression analysis. Pharmacological treatment on its own is insufficient for most FM syndrome patients. Given the different pain sensitivity mechanisms, its treatment should include multidisciplinary programs (Illescas-Montes et al., 2021; Pătru et al., 2021) focusing on peripheral, central, cognitive-emotional and interpersonal causes of chronic pain which characterises the FM pathophysiology.

3. *The relationship between hypertension and neck fibromyalgia*

In the hypertension course, cerebrovascular disorders and negative cerebrospinal fluid dynamics which provoke and aggravate the disease, and can also lead to serious complications such as heart attacks and strokes leading to mortality or disability are commonly observed. Recent studies indicate that amongst the 40-59 years old adult group more than 70% of patients with hypertension have musculoskeletal system and connective tissue pathologies (Sevostyanova et al., 2019). Hypertension formation may be associated with cervical spine pathology, including neck fibromyalgia. According to the WHO, back pain of vertebrogenic origin is prevalent at different ages in 70-80% of the population reaching 90-95% in the elderly (Zharova and Shevtcova, 2011). There are close physiological links between the cervical spine and cardiovascular system: the spinal sympathetic heart innervation centres are at the 7th cervical to 5-6th thoracic vertebrae level, the same segments also host sympathetic innervation centres of the head, neck, and chest. The nerves extending from the 3rd cervical and 5-6th upper thoracic sympathetic ganglia are directly involved in heart innervation. The sympathetic nervous system's ability to broadly irradiate and generalise excitation in cervical lesions causes dysfunction of the centres that regulate blood pressure (Korchynskyi and Ponomarenko, 2018).

While hypertension in cervical spine pathology is considered a transient reaction, which is a part of the “vertebral artery” or “vertebrobasilar insufficiency” syndrome (Vikulova et al., 2020), degenerative cervical spine changes eventually lead to brachiocephalic arteries deformity causing brain blood supply deterioration. Therefore, hypertension in such patients develops due to a compensatory increase in blood pressure in response to progressing brain hypoxia. Clinical studies have shown the presence of widespread cerebral blood flow dysfunction in hypertension, especially in patients not receiving any antihypertensive treatment or with inadequate antihypertensive therapy applied (Ripp and Rebrova, 2021). On the other hand, analysis of 509 patients with FM revealed that 187 of them

(36.7%) were diagnosed with cardiovascular disease (Bilge et al., 2017); in a different study in 941 patients aged 18-87 years (with an established FM diagnosis) circulatory disorders were revealed and observed in the surveyed age groups as follows: 18-29 years old – 28 people (3%), 30-39 years old – 39 people (4.2%), 40-49 years old – 92 people (9.8%), 50-59 years old – 101 people (10.8%), 60-69 years old – 33 people (3.5%), 70-87 years old – 6 people (0.6%), which indicates predominance of such disorders in adults suffering from FM (Häuser et al., 2019). Chronic headache in FM has also been reported (Kleykamp et al., 2021), with suggestions that FM may be a manifestation of idiopathic intracranial hypertension (Altaraqji et al., 2021). Possible pathophysiological links between idiopathic intracranial hypertension, fibromyalgia, and chronic fatigue syndrome were discussed by Hulens et al. (2018). Moreover, animal experiments demonstrated that angiotensin I inhibitors can cause FM-like symptoms in mice (Brusco et al., 2021).

Among all publicly available literature sources, we have found only one dedicated study of patients with FM (FM was diagnosed using 1990 American College of Rheumatology criteria and evaluated by Revised fibromyalgia impact questionnaire (FIQR)) and arterial hypertension comorbidity (blood pressure levels were assessed using the WHO protocol) (Ghizal et al., 2018), however it was limited to assessing the levels of cortisol, melatonin and serotonin in these patients, and these authors have found that fibromyalgia tender points' quantity and FIQR scores are much higher in hypertensive patients with fibromyalgia in comparison with the rest, which has led them to the conclusion that hypertension prevalence in patients with fibromyalgia could be related to fibromyalgia severity.

Conclusion

All assessed scientific publications have only contained indirect indications of a possible positive relationship between FM and arterial hypertension. Despite these studies findings, there is no established proof of a direct clinical and pathophysiological relationship between these pathologies yet, even though such comorbidity is common. Further dedicated scientific research

and clinical studies of links between FM and arterial hypertension in comorbid patients of different gender and age groups are clearly needed.

Financing

This study did not receive external funding

Conflict of interest

None of the authors received research grants, speaker's fees from any companies and is not a member of commissions.

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

[0000-0001-8072-1374](https://orcid.org/0000-0001-8072-1374) (A, B, D) Kovaleva Alla

[0000-0003-0815-6950](https://orcid.org/0000-0003-0815-6950) (A, E, F) Khudetsky Igor

[0000-0002-7065-6393](https://orcid.org/0000-0002-7065-6393) (A, B, D) Kovalyova Oleksandra

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

- Abanto, A. V., and Abanto, J. V. (2020). Updating data on arterial hypertension by the year 2020 (part 1). *Arterial'na gipertenziya*, 13(2-3), 42-57. <https://doi.org/10.22141/2224-1485.13.2-3.2020.205337>
- About health care bodies and institutions of Ukraine transition to the Tenth Revision International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems: Order of the Ministry of Health of Ukraine. 8th of October, 1998 №297. <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0297282-98#Text>
- Aksoy, M. K., Demirci, H., Karlibel, I. A., Ayar, K., Ture, D. A., and Altan, L. (2021). Health literacy and medication adherence in fibromyalgia. *European Health Literacy Journal*, 1(1), 1-11. <http://doi.org/10.29228/ehlj.51016>.
- Altaqji, S., Terkawi, R. S., Alneirab, A., Rachdan, D., and Mohamed, K. (2021). Fibromyalgia as A Sole First Presentation of Recurring Idiopathic Intracranial Hypertension in a child. A Case Report and Literature Review. *International Journal of Case Reports*, 5, 205-205. <https://doi.org/10.28933/ijcr-2021-03-0306>.
- Arnett, D. K., Blumenthal, R. S., Albert, M. A., Buroker, A. B., Goldberger, Z. D., Hahn, E. J., Himmelfarb, C. D., Khera, A., Lloyd-Jones, D., McEvoy, J. W., Michos, E. D., Miedema, M. D., Muñoz, D., Smith, S. C., Jr, Virani, S. S., Williams, K. A., Sr, Yeboah, J., and Ziaieian, B. (2019). 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*, 140(11), e596–e646. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000678>.
- Arterial hypertension: clinical guidelines of Ukrainian society of cardiology (2017). 185 p. https://dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/kn_artergipert.pdf (in Ukrainian). Артеріальна гіпертензія: клінічна настанова асоціації кардіологів України (2017). 185 с. https://dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/kn_artergipert.pdf.
- Bağcıer, F., Inal Yorulmaz, E., and Çağlar Yağcı, H. (2021). Top 100 cited articles on fibromyalgia syndrome: A bibliometric and altmetric analyses study. Fibromyalji sendromunda atf alan top 100 makale: Bir bibliyometrik ve altmetrik analiz çalışması. *Agri : Agri (Algoloji) Dernegi'nin Yayın organidir = The journal of the Turkish Society of Algology*, 33(2), 53–63. <https://doi.org/10.14744/agri.2021.53189>.
- Barska, Yu., Zakhosha, V., Sakhno, Yu., Semigina, T., Stepurko, T., and Kharchenko, N. (2020). Health index. Ukraine – 2019: Results of a national survey. Kyiv, 2020. 103 p. http://health-index.com.ua/HI_Report_2019_Preview.pdf (in Ukrainian). Барська, Ю., Захожа, В., Сахно, Ю., Семігіна, Т., Степурко, Т., та Харченко, Н. (2020). Індекс здоров'я. Україна-2019: результати загальнонаціонального дослідження. Київ, 2020. 103 с. http://health-index.com.ua/HI_Report_2019_Preview.pdf.
- Bennett, R. M., and Friend, R. (2019). Secondary Fibromyalgia. *The Journal of rheumatology*, 46(2), 127–129. <https://doi.org/10.3899/jrheum.180611>.
- Berezyn, A. E. (2017) Modern emergency medical care strategy in hypertensive crisis. *Ukrainsky medichniy chasopis*, (3), 111-117. <https://www.umj.com.ua/wp-content/uploads/2017/07/4563.pdf> (in Russian). Березин, А. Е. (2017). Современная стратегия неотложной медицинской помощи при гипертоническом кризе. *Український медичний часопис*, (3), 111-117. <https://www.umj.com.ua/wp-content/uploads/2017/07/4563.pdf>.
- Bhardwaj, V., Gupta, N., Anju, K. A., Jha, A. K., Kumar, A., and Bansal, P. (2021). Traditional Medicaments Combating Against Fibromyalgia-A Review. *The Journal of Phytopharmacology*, 10(1), 35-41. <http://doi.org/10.31254/phyto.2021.10108>.

- Bilge, U., Kaşifoğlu, T., Bilge, N. Y., Balcıoğlu, H., Sari, Y. E., Kayhan, M., and Ünlüoğlu, I. (2017). THU0478 Determination of comorbidities in fibromyalgia syndrome. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 76, 387. <http://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-eular.5877>.
- Borg-Stein, J., Brassil, M.E., and Borgstrom, H.E. (2020). Chapter 102 – Fibromyalgia. *Essentials of Physical Medicine and Rehabilitation*, Elsevier, 555-559. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-54947-9.00102-4>.
- Broadbent, P., Liossi, C., and Schoth, D. E. (2021). Attentional bias to somatosensory stimuli in chronic pain patients: a systematic review and meta-analysis. *Pain*, 162(2), 332–352. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002040>.
- Brusco, I., Justino, A. B., Silva, C. R., Scussel, R., Machado-de-Ávila, R. A., and Oliveira, S. M. (2021). Inhibitors of angiotensin I converting enzyme potentiate fibromyalgia-like pain symptoms via kinin receptors in mice. *European journal of pharmacology*, 895, 173870. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.173870>.
- Burckhardt, C. S., Clark, S. R., and Bennett, R. M. (1991). The fibromyalgia impact questionnaire: development and validation. *The Journal of rheumatology*, 18(5), 728–733.
- Casale, R., Sarzi-Puttini, P., Botto, R., Alciati, A., Batticciotto, A., Marotto, D., and Torta, R. (2019). Fibromyalgia and the concept of resilience. *Clinical and experimental rheumatology*, 37 Suppl 116(1), 105–113. <https://www.clinexp-rheumatol.org/abstract.asp?a=13915>.
- Fan, A., Tournadre, A., Pereira, B., Tatar, Z., Couderc, M., Malochet-Guinamand, S., Mathieu, S., Soubrier, M., and Dubost, J. J. (2016). Performance of Fibromyalgia Rapid Screening Tool (FiRST) to detect fibromyalgia syndrome in rheumatic diseases. *Rheumatology (Oxford, England)*, 55(10), 1746–1750. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kew244>.
- Ghizal, F., Puneet, K., Ghizal, F. (2018). A13467 Deciphering the prevalence of hypertension in patients with Fibromyalgia Syndrome. *Journal of Hypertension*, 36, e74. <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000548293.17124.9f>.
- Giral, C. R., Diaz-Manchay, R., and Leon-Jimenez, F. (2021). Fibromyalgia: the underdiagnosed disease of pain. *Reumatologia*, 59(1), 64. <https://doi.org/10.5114/reum.2021.103452>.
- Giusti, E. M., Castelnuovo, G., and Molinari, E. (2017). Differences in Multidisciplinary and Interdisciplinary Treatment Programs for Fibromyalgia: A Mapping Review. *Pain research and management*, 17, 7261468. <https://doi.org/10.1155/2017/7261468>.
- Häuser, W., Sarzi-Puttini, P., and Fitzcharles, M. A. (2019). Fibromyalgia syndrome: under-, over- and misdiagnosis. *Clinical and experimental rheumatology*, 37 Suppl 116(1), 90–97. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30747096/>.
- Hulens, M., Rasschaert, R., Vansant, G., Stalmans, I., Bruyninckx, F., and Dankaerts, W. (2018). The link between idiopathic intracranial hypertension, fibromyalgia, and chronic fatigue syndrome: exploration of a shared pathophysiology. *Journal of pain research*, 11, 3129–3140. <https://doi.org/10.2147/JPR.S186878>.
- ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics (Version: 09/2020). MG30.01 Chronic widespread pain. <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http://id.who.int/icd/entity/849253504>.
- Illescas-Montes, R., Costela-Ruiz, V. J., Melguizo-Rodríguez, L., De Luna-Bertos, E., Ruiz, C., and Ramos-Torrecillas, J. (2021). Application of Salivary Biomarkers in the Diagnosis of Fibromyalgia. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, 11(1), 63. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11010063>.
- Karel, N. V., Yarema, N. I., Reha, N. I., and Yastremska, S. O. (2019). Frequency of arterial hypertension occurrence in patients of district institutional polyclinic. *Medsestrinstvo*, 2, 3-7. doi: <https://doi.org/10.11603/2411-1597.2019.2.10171>
- Kleykamp, B. A., Ferguson, M. C., McNicol, E., Bixho, I., Arnold, L. M., Edwards, R. R., Fillingim, R., Grol-Prokopczyk, H., Turk, D. C., and Dworkin, R. H. (2021). The Prevalence of Psychiatric and Chronic Pain Comorbidities in Fibromyalgia: an ACTION systematic review. *Seminars in arthritis and rheumatism*, 51(1), 166–174. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2020.10.006>.
- Korchynskiy, V. S., and Ponomarenko, M. V. (2018). Physical therapy of patients with hypertension disease related osteochondrosis of the cervical spine. *Fizichna kultura, sport ta zdorov'ya nacyi*, 5, 379-384. <http://doi.org/10.5281/zenodo.1294656>
- Krakov, A., Finestone, A. S., Rinsky-Halivni, L., Alperovitch-Najenson, D., Lagrissi, R., and Moshe, S. (2021). The correlation between the ACR questionnaire and fitness for work of fibromyalgia patients. *Clinical and experimental rheumatology*, 39 Suppl 130(3), 61–65. <https://doi.org/10.55563/clinexprheumatol/tazdi0>.
- Lightman, S. L., Birnie, M. T., and Conway-Campbell, B. L. (2020). Dynamics of ACTH and Cortisol Secretion and Implications for Disease. *Endocrine reviews*, 41(3), bnaa002. <https://doi.org/10.1210/edrv/bnaa002>.
- Miranda-Díaz, A. G., and Rodríguez-Lara, S.Q. (2018). The Role of Oxidants/Antioxidants, Mitochondrial Dysfunction, and Autophagy in Fibromyalgia. In *Discussions of Unusual Topics in Fibromyalgia*; Wilke, W.S., Ed.; IntechOpen: London, UK. <https://doi.org/10.5772/intechopen.70695>.
- O'Mahony, L. F., Srivastava, A., Mehta, P., and Ciurtin, C. (2021). Is fibromyalgia associated with a unique cytokine profile? A systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford, England)*, 60(6), 2602–2614. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab146>.

- Paschali, M., Lazaridou, A., Paschalis, T., Napadow, V., and Edwards, R. R. (2021). Modifiable Psychological Factors Affecting Functioning in Fibromyalgia. *Journal of clinical medicine*, 10(4), 803. <https://doi.org/10.3390/jcm10040803>.
- Pătru, S., Pădureanu, R., Dumitrescu, F., Pădureanu, V., Rădulescu, D., Dragoi, D., and Matei, D. (2021). Influence of multidisciplinary therapeutic approach on fibromyalgia patients. *Experimental and therapeutic medicine*, 21(5), 528. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.9960>.
- Pearson, J., Whale, K., Walsh, N. E., Derham, S., Russell, J., and Cramp, F. (2020). Fibromyalgia Self-Management: Mapping the behaviour change techniques used in a practice-based programme. *Musculoskeletal care*, 18(3), 372–382. <https://doi.org/10.1002/msc.1470>.
- Perrot S. (2019). Fibromyalgia: A misconnection in a multiconnected world?. *European journal of pain (London, England)*, 23(5), 866–873. <https://doi.org/10.1002/ejp.1367>.
- Polli, A., Ghosh, M., Bakusic, J., Ickmans, K., Monteyne, D., Velkeniers, B., Bekaert, B., Godderis, L., and Nijs, J. (2020). DNA Methylation and Brain-Derived Neurotrophic Factor Expression Account for Symptoms and Widespread Hyperalgesia in Patients With Chronic Fatigue Syndrome and Comorbid Fibromyalgia. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)*, 72(11), 1936–1944. <https://doi.org/10.1002/art.41405>.
- Ripp, T. M., Rebrova, N. V. (2021). The value of assessing cerebrovascular reactivity in hypertension and comorbid pathology. *Arterial'na Gipertenziya*, 27(1), 51-63. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2021-27-1-51-63> (in Russian). Рипп, Т. М., та Реброва, Н. В. (2021). Значение оценки цереброваскулярной реактивности при артериальной гипертензии и коморбидной патологии. *Артериальная гипертензия*, 27(1), 51-63. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2021-27-1-51-63>.
- Sarzi-Puttini, P., Giorgi, V., Marotto, D., and Atzeni, F. (2020). Fibromyalgia: an update on clinical characteristics, aetiopathogenesis and treatment. *Nature reviews. Rheumatology*, 16(11), 645–660. <https://doi.org/10.1038/s41584-020-00506-w>.
- Sevostyanova, E. V., Nikolaev, Yu. A., Mitrofanov, I. M., and Polyakov, V. Y. (2019). Polymorbidity in hypertensive patients. *Arterial'naya Gipertenziya*, 25(2), 200-208. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2019-25-2-200-208> (in Russian). Севостьянова, Е. В., Николаев, Ю. А., Митрофанов, И. М., та Поляков, В. Я. (2019). Особенности полиморбидности у больных артериальной гипертензией. *Артериальная гипертензия*, 25(2). <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2019-25-2-200-208>.
- Siqueira-Lima, P. S., Passos, F. R., Lucchese, A. M., Menezes, I. R., Coutinho, H. D., Lima, A. A., Zengin, G., Quintans, J.S., and Quintans-Júnior, L. J. (2019). Central nervous system and analgesic profiles of Lippia genus. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 29 (1), 125-135. <https://doi.org/10.1016/j.bjp.2018.11.006>.
- Smythe, H. A. (1979). Nonarticular rheumatism and psychogenic musculoskeletal syndromes. *Arthritis and allied conditions*, Edn 8. Edited by McCarty D.J. Philadelphia: Lea and Febiger, 881-891.
- State Statistics Service of Ukraine (2020). The number of deaths from certain causes of death in 2020. http://www.ukrstat.gov.ua/operativ/operativ2020/ds/kpops/kpops_u/arh_kpops2020_u.html
- Unger, T., Borghi, C., Charchar, F., Khan, N. A., Poulter, N. R., Prabhakaran, D., Ramirez, A., Schlaich, M., Stergiou, G. S., Tomaszewski, M., Wainford, R. D., Williams, B., and Schutte, A. E. (2020). 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*, 75(6), 1334–1357. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026>.
- Vikulova, N. N., Shishko, E. Yu., and Sukhomlinov, A. O. (2020). Cervical osteochondrosis physical rehabilitation use in the sanatorium. *Nauchnyj vestnik Kryma*, 4(27), 1-6. <https://cyberleninka.ru/article/n/ispolzovanie-sredstv-fizicheskoy-reabilitatsii-pri-sheynom-osteohondroze-v-usloviyah-sanatoriya/viewer>
- Wolfe, F., Clauw, D. J., Fitzcharles, M. A., Goldenberg, D. L., Häuser, W., Katz, R. L., Mease, P. J., Russell, A. S., Russell, I. J., & Walitt, B. (2016). 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Seminars in arthritis and rheumatism*, 46(3), 319–329. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2016.08.012>.
- Wolfe, F., Clauw, D. J., Fitzcharles, M. A., Goldenberg, D. L., Häuser, W., Katz, R. S., Mease, P., Russell, A. S., Russell, I. J., and Winfield, J. B. (2011). Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: a modification of the ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. *The Journal of rheumatology*, 38(6), 1113–1122. <https://doi.org/10.3899/jrheum.100594>.
- Wolfe, F., Smythe, H. A., Yunus, M. B., Bennett, R. M., Bombardier, C., Goldenberg, D. L., Tugwell, P., Campbell, S. M., Abeles, M., and Clark, P. (1990). The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis and rheumatism*, 33(2), 160–172. <https://doi.org/10.1002/art.1780330203>.
- World Health Organization. (2004). *The International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems ICD-10: Tenth Revision*. World Health Organization.
- Zharova, I., and Shevtcova, A. (2011). The substational using of physical rehabilitation measures of persons with arterial hypertension and cervical thoracic osteochondrosis. *Moloda sportivna nauka Ukrayini*, 3, 126-130

Можливі взаємозв'язки між артеріальною гіпертензією та фіброміалгіями шийного відділу хребта (огляд літератури)

Ковальова Алла¹, Худецький Ігор¹, Ковальова Олександра²

¹ Кафедра біобезпеки і здоров'я людини, Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського», Київ, Україна

² PhD, Senior Lecturer, London South Bank University, London, United Kingdom

Address for correspondence:

Kovaleva Alla

E-mail: kovaleva_alusik@ukr.net

Анотація: В літературному огляді проаналізовано і систематизовано наявні сучасні відомості щодо етіології і патогенезу фіброміалгій, класифікації і причини виникнення артеріальної гіпертензії і розглянуто можливі взаємозв'язки фіброміалгій шийного відділу хребта з артеріальною гіпертензією. Виокремлено статистичні відомості щодо смертності в Україні, пов'язаної із серцево-судинними захворюваннями, зокрема артеріальною гіпертензією. Надано стислу класифікацію артеріальної гіпертензії відповідно до МКБ-10 і МКБ-11 і охарактеризовано узагальнені ланки її патогенезу (гіпертонію викиду, гіпертонію опору і гіперволемію). Розглянуто фізіологічні зв'язки між шийним відділом хребта і серцево-судинною системою. Описано основні діагностичні критерії класифікації фіброміалгій і стадії їх розробки. Відповідно до сучасних досліджень виділено ступінь поширеності фіброміалгій і надано їй класифікацію відповідно до МКБ-11, а також наявні відомості щодо можливих причин болю за фіброміалгій і механізмів формування фіброміалгії як такої, серед яких розглядаються периферична і центральна сенситизація, нейрогенні запальні процеси, що протікають у периферичних тканинах, спинному та головному мозку, потенційна участь генетичних факторів в появі фіброміалгій, ендокринні фактори, психопатологічні фактори і порушення сну. Надано сучасні критерії класифікації фіброміалгій перегляду 2016 р., а також оцінку основних фармакологічних і нефармакологічних методів лікування фіброміалгій на підставі наявних опублікованих клінічних досліджень. Також виокремлено основні напрями досліджень фіброміалгій і проведено оцінку подальших перспективних досліджень стосовно взаємозв'язків між артеріальною гіпертензією і фіброміалгіями шийного відділу хребта. Серед доступних літературних джерел було знайдене єдине дослідження стану пацієнтів при коморбідності фіброміалгій (фіброміалгії діагностувалися з використанням критеріїв Американського коледжу ревматології 1990 р. і оцінювалися за допомогою переглянутого опитувальника впливу фіброміалгій) і артеріальної гіпертензії (рівні артеріального тиску оцінювалися за протоколом ВООЗ), однак в ньому вивчалися лише рівні кортизолу, мелатоніну і серотоніну при цих патологіях, але автори виявили, що кількість болючих точок і балів за опитувальником значно вищі у осіб з артеріальною гіпертензією і фіброміалгією у порівнянні з іншими хворими, що привело їх до висновку, що переважання артеріальної гіпертензії у пацієнтів з фіброміалгією може бути пов'язане зі ступенем вираженості фіброміалгії. Таким чином, ретельний науковий пошук показав, що досліджень, в яких розглядаються взаємозв'язки між артеріальною гіпертензією і фіброміалгіями шийного відділу хребта, відсутні і потребують подальшого розгляду.

Ключові слова: біль, гіпертензія, коморбідність, Міжнародна класифікація хвороб, серцево-судинна система, фіброміалгія, шийний хребець



Адреса для кореспонденції:

Редакція Українського науково-медичного молодіжного журналу,

науковий відділ НМУ,

бул. Т.Шевченка, 13, м.Київ, 01601

www.mmj.nmuofficial.com

E-mail: usmyj@ukr.net

Національний медичний університет

імені О.О.Богомольця

www.nmuofficial.com

Видавничий дім «АДЕФ-Україна»

01030, Київ, вул Б. Хмельницького, 32, оф. 40а

тел.:+380442840860, факс:+380442840850

e-mail: adef@adef.com.ua

www.adef.com.ua

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи

ДК № 4605 від 28.08.2013 р.

Підписано до друку 23.06.2022 р.

Формат 60×84/8, друк офсетний, папір офсетний

Тираж 50, Зам. № Ж-2022/15.06.



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

E-mail: usmyj@ukr.net

Bogomolets National Medical
University

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

www.adef.com.ua

Certificate of the subject of publishing
ДК № 4605 dated 28.08.2013

Signed in print on 23.06.2022 p.
Format 60×84/8, offset print, offset paper
Circulation: 50 Order № J-2022/15.06.