

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

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

НАУКОВО-ПРАКТИЧНЕ
ВИДАННЯ

**УКРАЇНСЬКИЙ
НАУКОВО-МЕДИЧНИЙ
МОЛОДІЖНИЙ
ЖУРНАЛ**

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

ISSN 2786-6661eISSN 2786-667X

Ministry of Health of Ukraine
Bogomolets National Medical
University

THEORETICAL AND PRACTICAL
EDITION

**UKRAINIAN
SCIENTIFIC
MEDICAL YOUTH
JOURNAL**

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

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 13.09.2023 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 13.09.2023)

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

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

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

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

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

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

РЕДАКЦІЙНА РАДА

Члени редакційної колегії:

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

EXECUTIVE BOARD

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

EDITORIAL BOARD

Members of the Editorial Board:

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

ЗМІСТ/CONTENTS

Сторінки/Pages

DENTISTRY / СТОМАТОЛОГІЯ

The state of patient-dentist communication among the adult population of Ukraine

Barkovska Anastasiia, Kostenko Viktoriia

Стан комунікації між пацієнтом та стоматологом серед дорослого населення України

Барковська Анастасія, Костенко Вікторія

7

MEDICINE / МЕДИЦИНА

Bilateral adrenal pathology: Conn syndrome and autonomous cortisol secretion

Hradova Diana, Yuzvenko Violetta

Двостороння патологія наднирників: синдром Кона та автономна продукція кортизолу

Градова Діана, Юзвенко Віолетта

14

Clinical and morphological features of Osler-Weber-Randu disease with signs of visceral injury

Pedorenko Kateryna, Kovalchuk Olena, Hormash Pavlo, Gresko Mykhailo

Клініко-морфологічні особливості хвороби Рендю-Ослера-Вебера

у пацієнта похилого віку з ознаками вісцерального ураження

Педоренко Катерина, Ковальчук Олена, Гормаш Павло, Гресько Михайло

19

Clinico-otoneurological assessment of the early postoperative outcome in surgical treatment of Chiari malformation and syringomyelia

Levchenyuk Sofia, Derkach Yuriy

Клініко-отоневрологічне оцінювання результатів хірургічного лікування мальформації Кіарі та сирингомієлії в ранньому післяопераційному періоді

Левченко Софія, Деркач Юрій

29

Comparative evaluation of the results of antibiotic prophylaxis of early postoperative complications of transurethral resection of the prostate in patients with benign prostatic hyperplasia

Vlasyk Marharyta, Nikitin Oleg, Nasheda Serhiy, Pavlo Samchuk

Порівняльна оцінка результатів антибіотикопрофілактики ранніх післяопераційних ускладнень трансуретральної резекції передміхурової залози у хворих на доброякісну гіперплазію передміхурової залози

Власик Маргарита, Нікітін Олег, Нашеда Сергій, Самчук Павло

36

COVID-19 in patients with metabolic disorders: focus on management

Antonyuk Olena, Boiko Nataliia

Аналіз особливостей перебігу COVID-19 у пацієнтів з метаболічними порушеннями

Антонюк Олена, Бойко Наталія

44

Determination of the effect of topical application of N-acetylcysteine on the recovery rate of patients with chronic rhinosinusitis after surgical treatment, based on SNOT-22 test scores

Falko Anton, Naumenko Oleksandr

Визначення впливу топічного застосування N-ацетилцистеїну на швидкість відновлення пацієнтів з хронічним риносинуситом після хірургічного лікування, на основі показників тесту SNOT-22 <i>Фалько Антон, Науменко Олександр</i>	54
Diagnostic and treatment model of post-intubation injuries of the trachea <i>Sadovyi Valentyn, Kuchyn Iurii, Bielka Kateryna, Sazhyn Dmytro</i>	
Діагностично-лікувальна модель постінтубаційних ушкоджень трахеї <i>Садовий Валентин, Кучин Юрій, Белка Катерина, Сажин Дмитро</i>	61
Dynamics of intestinal permeability indicators in patients with metabolic-associated fatty liver disease in combination with type 2 diabetes <i>Pavlovskiy Leonid, Chernyavskiy Volodymyr, Tyshchenko Victoria, Lesya Gvozdetzka</i>	
Динаміка показників кишкової проникливості у пацієнтів з метаболічно-асоційованою жирною хворобою печінки у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу <i>Павловський Леонід, Чернявський Володимир, Тищенко Вікторія, Гвоздецька Леся</i>	70
Hygienic estimation of working conditions and hazard indices for persons involved in the application of pesticides on berries and melon cultures in the conditions of personal peasant farms <i>Bilous Olha</i>	
Гігієнічна оцінка умов праці та індексів небезпеки для осіб, задіяних при застосуванні пестицидів на ягідних та баштанних культурах в умовах особистих селянських господарств <i>Білоус Ольга</i>	79
Level of IL-6 and IL-8 and their associations with non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes <i>Mykhalchyshyn Galyna, Kobyljak Nazarii, Komisarenko Iuliia</i>	
Рівень ІЛ-6 та ІЛ-8 та їх асоціативний зв'язок з неалкогольною жирною хворобою печінки у хворих на цукровий діабет 2 типу <i>Михальчишин Галина, Кобиляк Назарій, Комісаренко Юлія</i>	88
Modern diagnosis and treatment of papillary thyroid cancer <i>Bardychevskiy Dmytro, Yuzvenko Violetta, Tovkai Oleksandr</i>	
Сучасна діагностика та лікування папілярного раку щитоподібної залози <i>Бардичевський Дмитро, Юзвенко Віолетта, Товкай Олександр</i>	97
Modern views on the problem of antifungal resistance of strains of fungi of the genera Fusarium and Aspergillus in the context of the concept of One Health <i>Hrynzovska Anastasiia, Bobyr Vitalii</i>	
Сучасні погляди на проблему антимікотикорезистентності штамів грибів родів Fusarium та Aspergillus в розрізі концепції One Health <i>Гринзовська Анастасія, Бобир Віталій</i>	103
Neurolymphomatosis in Non-Hodgkin's Lymphoma <i>Rozenkov Serhii, Kirilyuk Sophia, Negrich Tetiana</i>	
Нейролімфоматоз при неходжкінській лімфомі <i>Розенков Сергій, Кирилюк Софія, Негрич Тетяна</i>	112

Rare malignant tumors of the ovary during pregnancy: a clinical case report <i>Shatokhina Valeriia, Shypko Sofia, Skuryatina Nataliia, Synyshyna Olena</i>	
Рідкісні злоякісні пухлини яєчника під час вагітності <i>Шатохіна Валерія, Шипко Софія, Скурятіна Наталія, Синишина Олена</i>	
.....	117
Retrospective analysis of medical records of patients with postoperative scarring deformities of the perianal area for the period 2011-2021 <i>Mykhailo Aksan</i>	
Ретроспективний аналіз історій хвороби пацієнтів з післяопераційними рубцевими деформаціями перианальної області за період 2011-2021 рр. <i>Аксан Михайло</i>	
.....	124
The application of a multidisciplinary methodological approach to the training of physical therapists in the process of rehabilitation of a patient with a gunshot wound to the spinal cord <i>Yakovenko Olga, Ovdii Mariia, Volianskyi Oleksii, Kikh Andrii, Krasiuk Sergii</i>	
Застосування мультидисциплінарного методологічного підходу для підготовки фізичних терапевтів в процесі реабілітації пацієнта з вогнепальним ураженням спинного мозку <i>Яковенко Ольга, Овдій Марія, Волянський Олексій, Кіх Андрій, Красюк Сергій</i>	
.....	131
The effect of autologous plasminogen on the rate of healing of chronic skin ulcers in patients with diabetes mellitus and the level of proteins - markers of hypoxia and angiogenesis <i>Badziukh Sergiy, Petrenko Oleg, Bezrodnyi Boris, Tykhomyrov Artem</i>	
Вплив аутологічного плазміногену на швидкість загоєння хронічних ран шкіри у пацієнтів з цукровим діабетом та рівень протеїнів –маркерів гіпоксії та ангиогенезу <i>Бадзюх Сергій, Петренко Олег, Безродний Борис, Тихомиров Артем</i>	
.....	138
Ultrasound and Doppler Diagnostic Capabilities of Lymph Nodes in Thyroid Cancer <i>Kulyk Viktoriia, Prykhodko Yevhenii, Antoniv Vasyl</i>	
Ультразвукові та доплерографічні можливості діагностики лімфатичних вузлів при раку щитоподібної залози <i>Кулик Вікторія, Приходько Євгеній, Антонів Василь</i>	
.....	148

PEDIATRICS / ПЕДІАТРІЯ

A clinical case of erythema multiforme associated with HSV 1/2 in a child <i>Frych Sophia, Kys Maryna, Korbut Oksana</i>	
Клінічний випадок мультиформної еритеми асоційованої з HSV 1/2 у дитини <i>Фрич Софія, Кись Марин, Корбут Оксана</i>	
.....	155

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

Management of the interactions' risks when using phytomedicines in children <i>Temirova Olena, Tarverdieva Yana, Khaitovych Mykola, Sova Volodymyr, Kyrylchuk Kateryna</i>	
Менеджмент ризиків взаємодії при застосуванні фітозасобів у дітей <i>Темірова Олена, Тарвердієва Яна, Хайтович Микола, Сова Володимир, Кирильчук Катерина</i>	
.....	160

DENTISTRY / СТОМАТОЛОГІЯ

UDC: 616.31-053.8:614.253.8(477)

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.3\(141\).2023.7-13](https://doi.org/10.32345/USMYJ.3(141).2023.7-13)

Received: February 22, 2023

Accepted: August 25, 2023

The state of patient-dentist communication among the adult population of Ukraine**Barkovska Anastasiia¹, Kostenko Viktoriia²**¹Master's Degree Student of Dental Faculty, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine²Candidate of Philological Sciences, Associate Professor, Department of foreign languages with Latin and medical terminology, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine**Adress for correspondence:**

Barkovska Anastasiia

E-mail: barkovskaya.lisa@gmail.com

Annotation: effective communication between patients and dental doctors is a critical component in providing high-quality dental care and preserving overall health. Unknown terms and insufficient health-related information can lead to a misperception of the disease, diagnosis, and treatment processes that, in turn, may result in more serious health consequences. Therefore, it is essential to pay attention to the quality of patient-dentist communication in order to prevent dental anxiety and dental fear, which induces patients to avoid dental visits and, in general, reduces the effectiveness of treatment, makes any preventive measures impossible to implement. The objective of this study is to determine the level of dental anxiety, understanding of information provided at the dentist's, and to assess the impact of unknown technical vocabulary in the dentist's speech on patient-doctor communication among Ukrainians aged 20 – 39. The study was conducted using an anonymous survey of 200 respondents aged from 20 to 39, including 151 women and 49 men. The survey consisted of 20 questions, 5 of which were adapted from the Modified dental anxiety scale (MDAS), other were formulated by the authors. The findings obtained were analyzed using STATISTICA for Windows 13 software (StatSoft Inc., #JPZ804I382I20ARCN10-J). It was found that dental anxiety is prevalent in nearly half of the adult population in Ukraine, particularly among women and individuals aged 20-29. 55.4% of the respondents feel anxious at the dentist's appointment because of special technical words, while 38.4% of them gain credence. As people age, they are more likely to consider that unclear words have no impact on communication. The term 'anesthesia' is the most understandable among those researched, while the term 'endodontic treatment' was unclear to 62.7% of respondents, especially among those aged 30-39 and women. Men are more likely to interpret the term as 'painful procedure'. The term 'cyst' is considered curable with the tooth preservation more often than with its necessary removal – 20.8% vs. 6.8% of all respondents respectively. Beliefs about the impossibility of saving a tooth are more common among people aged 20-29 – 9.2% vs. 5.9% of people aged 30-39. The difference in number of male and female respondents who consider that 'benign neoplasm' 'must be removed' depends on age: in the 20-29-year-old group, the 'must be removed' option prevailed among men – 30.8% vs. 25.4% of women; in the 30-39 age group – prevailed among women – 43.2% vs. 23.1% of men. To conclude, dental anxiety is prevalent in nearly half of Ukrainian adults, particularly among women and individuals aged 20-29. Dental technical words are found as

eliciting more anxiety than trust or fear, but this effect decreases with age, as more Ukrainians consider that technical words do not have a significant impact on further communication between the dentist and patient. Dentists are advised to avoid such terms as 'endodontic treatment' and use their analogues, or to make sure that the patient fully comprehends the information provided in order to prevent misunderstandings and dental anxiety level growth.

Keywords: [dental care](#), [dental anxiety](#), [medication adherence](#), [psychometrics](#), [surveys and questionnaires](#).

Introduction

Effective communication between patients and dental doctors is one of the crucial components in dental care. Unknown terms (violation of the Gricean conversation maxim of quality and manner) (Grice, 1975), insufficient amount of information (violation of the Gricean conversation maxim of quantity) can lead to a misperception of the disease, diagnosis, and treatment processes that, in turn, may result in more serious health consequences. All these aspects related to communication problems are among the number of etiological factors of dental anxiety, which is more common in women (Barkovska, 2022)

The term 'dental anxiety' introduced by Coriat (1946) is defined as an overwhelming fear associated with any dental procedure, no matter how minor, or even routine dental prophylaxis. This fear often leads individuals to delay or avoid necessary dental treatments, which can have detrimental effects on their overall dental health. Ensuring high-quality patient-dentist communication is of paramount importance in the field of dental care. By adhering to the principles of cooperation, as elucidated by Grice (1975) as the fundamental basis of effective speech communication, dental professionals can actively work towards preventing dental anxiety and fear among patients. Dental anxiety and fear often serve as significant barriers, compelling patients to avoid dental visits altogether. This apprehension not only hampers patients' oral health but also diminishes the overall effectiveness of dental treatment. Therefore, it is essential for dental healthcare providers to establish open and transparent channels of communication with their patients, fostering an environment of trust and understanding. Establishing effective communication, applying right strategies are particularly crucial for young adults aged 20-39, as it plays a vital role in maintaining their dental

health, preserving natural teeth, and improving their overall quality of life.

Aim

To determine the level of dental anxiety, understanding of information provided at the dentist's, and to assess the impact of unknown technical vocabulary in the dentist's speech on patient-doctor communication among Ukrainians aged 20 – 39.

Materials and methods

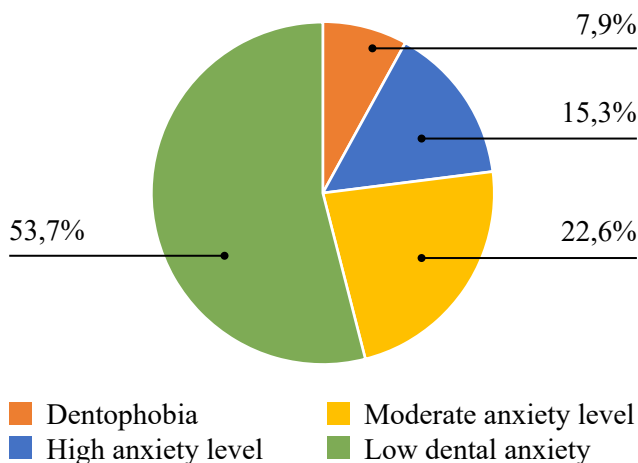
The study was conducted using an anonymous questionnaire from October to December 2022 by filling out a Google form. The sample coverage reached 200 respondents aged from 20 to 39, including 151 women and 49 men. The survey consisted of 20 questions, 5 of which were adapted from the Modified dental anxiety scale (MDAS), other were formulated by the authors. The findings obtained were analyzed using STATISTICA for Windows 13 software (StatSoft Inc., #JPZ804I382120ARCN10-J). The significance of differences in means for independent samples was calculated using the t-test, while the significance of differences in quality indicators was calculated based on the Pearson chi-square test (χ^2), including Yates' correction and Fisher's exact test. Significance was set at $p < 0.01$.

Results

The age distribution was as follows: 42.9% of respondents were aged 20-29 and 57.1% were aged 30-39. In the 20-29 age group, women prevailed constituting 71.6%; men made up 28.4%. In the 30-39 age group, the shares of women and men were 78.6% vs. 21.4%, respectively.

Dental anxiety of various levels of intensity has been found in 46.3% of the respondents, 23.2% of whom have the high levels which include moderate and high dental anxiety, dentophobia (Graph №1). Younger individuals demonstrate a higher prevalence of dental anxiety, with 48.7%

of those aged 20-29 affected, compared to 44.6% of those aged 30-39. Gender differences are only significant when age groups are considered separately, with 52.4% and 38.5% of women and men aged 20-29 affected, and 44.3% and 38.5% of women and men aged 30-39 affected, respectively.



Graph №1. Dental anxiety level

The analysis of obtained data revealed that 63.3% of the respondents were able to comprehend all the words used by dental doctors, while 36.7% reported not fully understanding them. It is worthy to emphasize noting that this rate does not change significantly with age, but depends on gender: men in the 20-29-year-old group are more likely to fully understand the dentist, 92.3% vs. 57.1% of women. This difference is much smaller among the respondents aged 30-39, with 69.2% and 62.5% of men and women, respectively, fully understanding the dentist.

In general, Ukrainian adults aged 20-39 evaluate the influence of unknown words as rather negative (31,6%), than positive (24,9%), but 43,5% do not recognize any impact at all on patient-dentist communication. As people age, they are less likely to consider that unclear words have an impact on communication. This is reflected in the frequency of respondents choosing the option "no impact". In the 20-29 age group, this option was chosen by 39.5% of all respondents, 39.7% of women, and 38.5% of men. In the 30-39 age group, the frequency of this answer option was 46.5% for all respondents, 45.5% for women, and 53.8% for men.

More than half of the respondents (55.4%) feel anxious at the dentist's appointment because

of special technical words, while 38.4% gain credence. Interestingly, the 30-39-year-old group appears to be more prone to fear of unclear terms compared to the 20-29-year-old group, with 8.9% and 2.6% respectively. This trend is evident among both genders, with percentages of 7.7% and 0%, and 9.1% and 3.2% among female and male respondents aged 30-39 and 20-29, respectively.

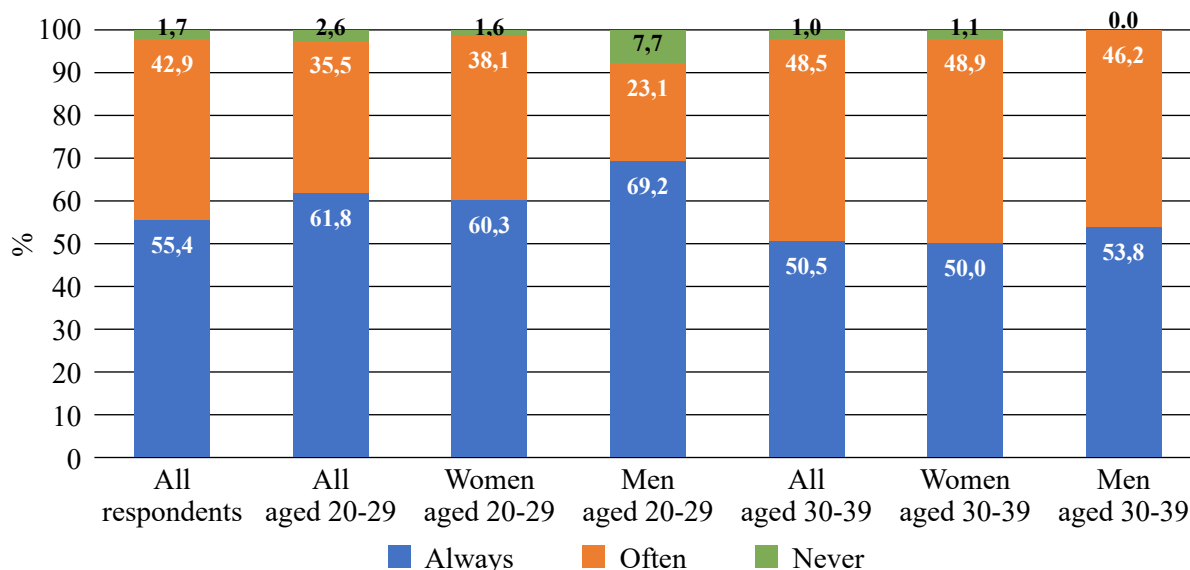
The overwhelming majority of respondents always ask for additional clarification about incomprehensible words during dental visits (92.7%), but there are also those who never ask (4%). Interestingly, the majority of those who never seek clarification are women aged 30-39 (85.7% of respondents who answered "no").

More than half of the respondents believe they always receive sufficient information from their dentist (55.4%). At the same time, there is a difference in the prevalence of this opinion among people of different ages, with 61.8% and 50.5% among people aged 20-29 and 30-39, respectively. It is worth noting that, regardless of age, men are more likely to feel that they receive enough information from their dentist – 69.2% vs. 60.3%, and 53.8% vs. 50.0% of men and women aged 20-29 and 30-39, respectively (Graph №1).

Although 55.4% of respondents fully understand and receive enough information at the dentist's, 76.3% 'always clarify' what seem unclear to them, while 23.2% do 'not always' consult a dentist for more details. Consequently, even with sufficient for patient amount of information provided, questions concerning diagnostics, procedures and treatment plans, and more often among younger respondents – 78.9% vs. 74.3% among 20-29 and 30-39-year-old groups, respectively.

In order to thorough study the level of understanding of frequently used dental terms, the respondents were asked to choose the terms' meaning, which were grouped into pairs "term – its simplified (commonly used) analogue".

All respondents comprehend the term 'anesthesia' with the most common meanings – 'full' and 'partial absence of pain': 63.3% and 33.9% respectively. The options 'sleep during the procedure' and 'no sound of the dentist's work' were also offered, but were chosen by a fairly small number of respondents, 2.3% and 0.6% respectively.



Graph №2. Do patients receive sufficient information from dentist?

The term ‘pain relief’ was understood by the overwhelming majority of the respondents – 99.4%. The most common versions of its meaning were found to be ‘to take away pain’ – 53.7%, ‘injection to stop pain’ – 39.5%. There is a difference in the option prevalent depending on age: the first one is more popular in 20-29-year-old group – 68.4% of respondents, and the second one – in 30-39-year-old group by 52.5% of respondents. No gender differences were found.

The term ‘endodontic treatment’ was discovered to be unknown for 62.7% of respondents, another 6.2% misinterpret it, understanding as ‘treatment of tissues around the tooth’. Young adults aged 20-29 comprehend this term more clearly, that can be recognized by frequency of respondents choosing the option ‘I do not understand’ in 20-29-year-old and 30-39-year-old groups – 52.3% and 71.3%, respectively. Women, independent from age, are more likely to be unaware of the term ‘endodontic treatment’ – 55.6% vs. 30.8%; 73.9% vs. 53.8% of female and male respondents aged 20-29 and 30-39 respectively. At the same time more precise options ‘treatment of the tooth core’ and ‘treatment of tooth inflammation’ were chosen by 23.7%, 7.3% of respondents respectively.

The commonly used equivalent of the above-mentioned term, ‘root canal treatment’ is considerably better comprehended, as only 7.6% of respondents do not understand its meaning. Slightly more than half of respondents (52%)

believe that ‘root canal treatment’ is a synonym to ‘tooth nerve removal’; this meaning is more often chosen by participants aged 30-39 – 57.4%, whereas by respondents aged 20-29 – 44.7%. Interestingly, men aged 20-29 are more likely to consider ‘root canal treatment’ a ‘painful procedure’ compared to women of the same age – 15.4% vs. 4.8% respectively. Such difference can be associated with a different pain threshold and psychological perception of pain by individuals of different genders. Men aged 30-39, in turn, suggest that ‘root canal treatment’ means ‘deprivation of tooth sensitivity with 38.5% of respondents of this group vs. 9.1% and 7.9% of women aged 20-29 and 30-39 respectively.

In general, both terms were understandable for 35% of participants, with prevalence among those aged 20-29, who made up 46.1%. However, 5.1% of respondents do not comprehend both the term ‘endodontic treatment’ itself and its commonly used analogue ‘root canal treatment’ completely. This rate depends on age and is higher among participants aged 20-29 (6.6%) compared to the 30-39-year-old group (4%). Therefore, dentists should avoid the term ‘endodontic treatment’ by replacing with ‘root canal treatment’, especially during appointments with those aged 30-39 and women, and clarify the essence of this treatment method for patients.

Nearly half of the respondents, 47.5%, consider the term ‘cyst’ to be ‘benign neoplasm’, and only

2.3% – to be ‘malignant neoplasm’. This indicator does not significantly change with age or gender of participants. 20.8% of respondents believe that ‘cyst’ ‘can be treated with tooth preservation’ unlike of 6.8% of those who suggest that in such case tooth removal is needed. The opinion about the impossibility of tooth preservation in diagnoses that include the term "cyst" is more common among people aged 20-29 – 9.2% vs. 5.9% of those aged 30-39. Among younger respondents, 15.4% of men share the same opinion compared to only 7.9% of women. In general, the term ‘cyst’ was unknown by 22,6% of all respondents; particularly for men aged 30-39, who made up 46.2%.

The term ‘benign neoplasm’ more acceptable, as only 2.8% of respondents do not understand it. The majority of respondents suggest that such formation ‘does not harm the body (60.5%); this opinion is more prevalent among respondents aged 20-29 compared to those aged 30-39 – 69.7% vs. 53.5%, respectively. ‘Benign neoplasm’ is considered ‘must be removed’ by 34.5% of respondents, namely in 30-39-year-old group (40.6%). It should be noted that such understanding of benign neoplasm treatment differs among men and women depending on age: in 20-29-year-old group option ‘must be removed’ was chosen more often by men – 30.8% vs. 25.4% of women; in 30-39-year-old group – by women – 43.2% vs. 23.1% of men. Sometimes the option ‘tumor (cancer)’ was found – 2.3%, in this case gender and age differences were not significant ($p=0,212$). The pair of terms ‘benign neoplasm’ and ‘cyst’ were completely misunderstood by a fairly small part of respondents – 2.3%, whereas 59.9% of participants understand both of them. Thus, during patient-dentist communication the term ‘benign neoplasm’ should be preferred as greater known by the general public and does not cause excessive anxiety.

Discussion

Dental anxiety is prevalent among the adult population of Ukraine, especially among young people aged 20-29 and women. Examining this indicator in other countries of the world, we obtained similar data on gender and age characteristics regarding the prevalence of dental anxiety (Deogade and Suresan, 2016; Muneer et al., 2022), but its intensity level was found

to be different. Thus, among New Zealanders, the prevalence of anxiety among women was 59.39% higher compared to men (Sukumaran et al., 2021), whereas in our study a smaller difference of 36.1% and 15% between women and men 20-29 and 30-39 years, respectively, is observed. The prevalence of high-level dental anxiety among Lebanese adults is close to the data found in our study – 23.2% and 22.4% of respondents from Lebanon and Ukraine, respectively (Kassem et al., 2021). At the same time, among the inhabitants of India, this rate is even higher – 30% (Sindhu et al., 2020). According to the results of our research, men more often believe that they fully understand and receive enough information from the dentist. Sufficient perception of information concerning diagnostics and treatment is also recognized by the answers of respondents aged 20-29, who, despite their age, are likely to consult a doctor for additional explanations regarding diagnosis, treatment, etc. It is noteworthy that, although the part of people who deny any impact of unclear terms on communication with the dentist increases with age, so does the percentage of those who feel fear and anxiety when hearing unknown medical terms. The literature research revealed that there is not enough data to compare exactly this aspect in the literature devoted to the study of patients’ anxiety in medical institutions.

The full understanding by the respondents of such terms as ‘anesthesia’ and ‘benign neoplasm’ can be explained by the increase of public awareness due to the; sanitary and awareness-rising work of health care workers, wide use of various anesthesia methods in dental treatment, which significantly increases its quality. A better understanding of the term ‘endodontic treatment’ by young adults aged 20-29 compared to respondents aged 30-39 may be determined by greater general awareness of young people, increase of responsibility for their own health, availability of information about types of dental services in both Ukrainian and English languages.

The term ‘benign’ was unclear for 32.5% and 10.2% of respondents in studies of Hayes et al. (2017) and Hamilton et al. (2021), respectively, which is significantly different from the frequency of such respondents’ answer in our study, which

made up 2.8%. Sarbaz et al. (2022) also found a relationship between age and desire for information, as our study did. They conducted a survey among patients in a transplant clinic and discovered that the older participants were, the less interested they were in additional data.

Issues related to the emergence of anxiety in medical institutions, peculiarities of its manifestations among Ukrainians, and measures aimed at its prevention, have not yet received adequate coverage and require in-depth multifaceted study. The differences found by comparing the data we obtained with those presented in the literature can be caused, first of all, by the peculiarities of providing dental care and cultural specificity. Future research should take into account the difference in the socioeconomic status of the respondents.

Conclusion

1. Dental anxiety is prevalent in nearly half of the adult population in Ukraine, particularly among women and individuals aged 20-29.
2. Dental technical words are found as eliciting more anxiety than trust. However, with age, even more Ukrainians consider that technical words do not have a significant

impact on further communication between the dentist and patient.

3. Dentists are advised to avoid such terms as 'endodontic treatment' and use their analogues, or to make sure that the patient fully comprehends the information provided in order to prevent misunderstandings and dental anxiety level growth and, therefore, promote recovery and maintenance of dental health.

Financing

This research did not receive external funding.

Conflict of interests

There are no conflicts of interests.

Consent to publication

All authors have read the text of the article and gave consent to its publication.

ORCID ID and authors contribution

[0000-0002-6482-782X](https://orcid.org/0000-0002-6482-782X) (B, C, D) Anastasiia Barkovska

[0000-0001-9077-2191](https://orcid.org/0000-0001-9077-2191) (A, E, F) Victoriia Kostenko

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

- Barkovska, A. D. (2022). Impact of dental jargon on dentist-patient communication and dental anxiety level. International Medical Students Conference, Poltava, Ukraine. <http://sntpdmu.pl.ua/conference/allyear>
- Deogade, S., & Suresan, V. (2016). Psychometric assessment of anxiety with the Modified Dental Anxiety scale among central Indian adults seeking oral health care to a dental school. *Industrial Psychiatry Journal*, 25(2), 202. https://doi.org/10.4103/ipj.ipj_16_16
- Grice, H. P. (1975). *Logic and conversation. Syntax and semantics*, V. 3, ed. by P. Cole and J. L. Morgan, N. Y., Academic Press.
- Hamilton, A., Lamey, P., Ulhaq, A., & Besi, E. (2021). Commonly used terminology in oral surgery and oral medicine: the patient's perspective. *British Dental Journal*, 230(12), 823–830. <https://doi.org/10.1038/s41415-021-3073-1>
- Hayes, E., Dua, R., Yeung, E., & Fan, K. (2017). Patient understanding of commonly used oral medicine terminology. *British Dental Journal*, 223(11), 842–845. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2017.991>
- Kassem El Hajj, H., Fares, Y., & Abou-Abbas, L. (2021). Assessment of dental anxiety and dental phobia among adults in Lebanon. *BMC Oral Health*, 21(1). <https://doi.org/10.1186/s12903-021-01409-2>
- Muneer, M. U., Ismail, F., Munir, N., Shakoore, A., Das, G., Ahmed, A. R., & Ahmed, M. A. (2022). Dental Anxiety and Influencing Factors in Adults. *Healthcare*, 10(12), 2352. <https://doi.org/10.3390/healthcare10122352>
- Sarbaz M., Sadeghian S. R., Marouzi P., Mousavi Baigi S. F., Kimiafar K. (2022). A Study on Information Sources of Patients Receiving Organ Transplantation. *Journal of Modern Medical Informational Sciences*, 8(3), 246-257. https://jmis.hums.ac.ir/browse.php?a_id=404&slc_lang=en&sid=1&ftxt=1&html=1
- Sindhu, R., Rajaram, S., Bharathwaj, V., Mohan, R., Manipal, S., & Prabu, D. (2020). Is Individual deprivation measures associated with dental anxiety and socioeconomic status of patients visiting dentists. *Indian Journal of Dental Research*, 31(4), 515. https://doi.org/10.4103/ijdr.ijdr_802_18
- Sukumaran, I., Taylor, S., & Thomson, W. M. (2021). The Prevalence and Impact of Dental Anxiety Among Adult New Zealanders. *International Dental Journal*, 71(2), 122–126. <https://doi.org/10.1111/idj.12613>

Стан комунікації між пацієнтом та стоматологом серед дорослого населення України

Барковська Анастасія¹, Костенко Вікторія²

¹Студентка стоматологічного факультету, Полтавський державний медичний університет, м. Полтава, Україна

²Кафедра іноземних мов з латинською мовою та медичною термінологією, Полтавський державний медичний університет, м. Полтава, Україна

Address for correspondence:

Barkovska Anastasiia

E-mail: barkovskaya.lisa@gmail.com

Анотація: комунікація пацієнт-стоматолог є одним із значущих частин стоматологічної допомоги населенню. Незрозумілі слова, недостатня кількість інформації може призвести до хибного сприйняття хвороби, процесів діагностики лікування, що з високою ймовірністю посприяє розвитку ускладнень і тому важливо приділяти увагу якості спілкування з пацієнтом з метою запобігання розвитку стоматологічної тривоги, яка спонукає пацієнта до уникання стоматологічного візиту та знижує ефективність лікування. Дослідження мало на меті визначити рівень стоматологічної тривоги, розуміння стоматолога та вплив незнайомих термінів у його мовленні на комунікацію пацієнт-лікар серед українців 20-39 років. Дослідження проведено методом анонімного анкетування за участю 200 респондентів віком від 20 до 39 років, серед яких 151 жінка та 49 чоловіків. Анкета складалася з 20 питань, 5 з яких були запозичені з модифікованої шкали стоматологічної тривоги, інші сформульовано авторами. Було проведено статистичний аналіз отриманих даних за допомогою програмного забезпечення STATISTICA для Windows 13 (StatSoft Inc., № JPZ804I382120ARCN10-J). Стоматологічна тривога зустрічається у майже половини дорослого населення України з переважанням серед осіб 20-29 років та жінок. 55,4% респондентів відчують тривогу через незрозумілі терміни на прийомі стоматолога, в той час як у 38,4% вони викликають довіру. З віком все більше українців вважають, що медичні терміни не мають впливу на подальшу комунікацію між стоматологом та пацієнтом. Термін «анестезія» є найзрозумілішим серед використаних у дослідженні, а термін «ендодонтичне лікування» навпаки – 62,7% респондентів не знали його, що частіше спостерігалось серед осіб 30-39 років та жінок. Чоловіки були більш схильні віддавати перевагу «болісній процедурі» серед інших значень терміну «лікування кореневих каналів». Термін «кіста» вважається виліковною із збереженням зубу частіше ніж із необхідним його видаленням – 20,8% проти 6,8% усіх анкетованих. Думки про неможливість збереження зубу притримуються більше серед осіб 20-29 років – 9,2% проти 5,9% осіб 30-39 років. Серед чоловіків та жінок різна кількість респондентів вважають «доброякісне новоутворення» «обов'язковим до видалення» залежно від віку: у групі 20-29 років варіант «обов'язкового видалення» було обрано частіше серед чоловіків – 30,8% проти 25,4% жінок; у групі 30-39 років – частіше серед жінок – 43,2% проти 23,1% чоловіків. Отже, стоматологічна тривога зустрічається у майже половини дорослого населення України з переважанням серед осіб 20-29 років та жінок. Стоматологічні терміни викликають більше тривоги, ніж довіри або страху. Однак, з віком все більше українців вважають, що медичні терміни не мають впливу на подальшу комунікацію між стоматологом та пацієнтом. Стоматологам рекомендовано уникати таких термінів як «ендодонтичне лікування» та використовувати їх аналоги або пересвідчитися в повному розумінні пацієнтом наданої інформації з метою запобігання непорозуміння та посилення стоматологічної тривоги.

Ключові слова: стоматологічна допомога, тривога на стоматологічному прийомі, дотримання плану лікування, психометрія, опитування та анкетування.



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

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

MEDICINE / МЕДИЦИНА

UDC: 616.45-006.55-06-072.5

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.3\(141\).2023.14-18](https://doi.org/10.32345/USMYJ.3(141).2023.14-18)

Received: April 11, 2023

Accepted: July 21, 2023

**Bilateral adrenal pathology:
Conn syndrome and autonomous cortisol secretion**Hradova Diana¹, Yuzvenko Violetta²¹Student, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine²Ukrainian Scientific and Practical Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of MoH of Ukraine, Kyiv, Ukraine**Adress for correspondence:**

Hradova Diana

E-mail: gradovadiana2@gmail.com

Abstract: this case report presents the route of a patient with bilateral adrenal pathology and severe complaints, who where admitted to the Ukrainian Scientific and Practical Center for Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of MoH of Ukraine as scheduled. The selective blood sampling from adrenal veins, which was performed at the Center, in patient with bilateral adrenal pathology, is analyzed. This method is the gold standard of diagnosis, which allows to choose the optimal method of treatment for such patients.

Keywords: [adrenalectomy](#), [adrenocortical adenoma](#), [hydrocortisone](#), [hyperaldosteronism](#), [hyperplasia](#), [hypertension](#).

Introduction

Adenoma of the adrenal glands is one of the main (50-60%) causes of primary hyperaldosteronism, while primary hyperaldosteronism is the most common cause of secondary (symptomatic) arterial hypertension, accounting for 5-10% of cases (with a tendency to increase). There is a precise correlation between the severity of arterial hypertension and the regularity of detection of primary hyperaldosteronism: in the case of refractory arterial hypertension, it accounts for 17-23% (Grasso, Scaroni, & Ceccato, 2018). Practicing physicians should pay attention to arterial hypertension, especially in young individuals, regarding differential diagnosis. Endocrine arterial hypertension should be diagnosed as quickly as possible at the first stages of visiting doctors of

different specialties (cardiologist, family doctor, therapist) to provide a better future for the patient (Shuper, Trefanenko & Reva, 2022).

It should be noted that adrenal adenoma, as well as the tumor form of primary hyperaldosteronism, is most often characteristic of working-age people (30-60 years old), and the average age for diagnosis is 57 years old, with women being twice as likely to develop the pathology as men. Adrenal adenomas are usually benign tumors, but in 0,7-1,2% of cases, they undergo malignancy, with the malignant form characterized by rapid growth accompanied by metastasis (Deandreis, Schlumberger & Baudin, 2011).

Adrenal adenoma and primary hyperaldosteronism are pathologies that, in addition to arterial hypertension, are characterized by

dyslipidemia, obesity (in the abdominal type), and changes in carbohydrate metabolism in the form of impaired glucose tolerance, which is a risk factor for the development of adverse cardiovascular events and a worsening of the prognosis of concomitant diseases (Zubryk, 2020).

Complex highly specialized treatment is necessary for these patients to improve their quality of life and prevent the progression of complications (Liashuk et al., 2021; Tovkai O. A. et al., 2022).

Aim

This study aims to investigate and analyze the diagnostic and therapeutic interventions performed in the case of a female patient with bilateral adrenal pathology and manifestations of primary hyperaldosteronism and autonomous cortisol production.

Clinical case description

Patient I., 38 years old, was admitted to the Endocrinology department of the Ukrainian Scientific and Practical Center for Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of MoH of Ukraine with the diagnosis of Adenoma of the left adrenal gland, nodular hyperplasia of the right adrenal gland, primary hyperaldosteronism. Secondary arterial hypertension of grade II, 2nd stage, heart failure stage 1. Dyslipidemia. Impaired glucose tolerance. Class 1 obesity. The purpose of hospitalization was to perform selective blood sampling from the adrenal gland veins to refine the diagnosis. According to the CT data from 2020: bilateral nodular hyperplasia of the adrenal glands with a dominant left adrenal gland (adenoma).

At admission, the patient complained of high blood pressure, which was poorly controlled by taking three drugs, including Spironolactone 100 mg/day, an increase in blood glucose levels – documented impaired glucose tolerance (taking Metformin 1000 mg/day), and increasing muscle weakness.

Objectively, at the time of examination by the endocrinologist, the patient's condition is relatively satisfactory. The skin is of normal color and moisture, there are no phenotypic signs of Cushing's syndrome, and the menstrual cycle is not disturbed. The blood pressure on the right is 160/90 mmHg. Patient's pulse rate is 64 beats per minute, respiratory rate is 16 breaths per minute.

Body mass index (BMI) is 32 kg/m² (height 165 cm, weight 88 kg). Peripheral edema is absent. The thyroid gland is not enlarged and is diffuse upon palpation.

From the medical history, it is known that the patient has had high blood pressure since 2013, during and after the second childbirth. Elevated levels of prolactin and DHEA-sulfate in the blood were detected during a gynecological examination for galactorrhea. Cabergoline was taken for 2 months, and short-term dexamethasone treatment was prescribed for increased androgen levels. Stable antihypertensive therapy has been ongoing since 2015, and medication is taken regularly. The patient has a history of acute pyelonephritis. Initially, according to ultrasound data, urolithiasis was confirmed, but recent ultrasound (2020) and CT scans have confirmed medullary calcinosis. There is no impairment of kidney function. Primary hyperparathyroidism has been excluded. CT monitoring has been conducted once a year from 2017 to 2020, and the size of the left adrenal gland formation has not changed.

The patient was referred for a CT scan of the abdominal organs, which revealed an adenoma on the left adrenal gland (medial pedicle), nodular hyperplasia of the right adrenal gland, and nephrocalcinosis. Additional functional tests were conducted, including an electrocardiogram (ECG) and a chest x-ray, which were normal. Laboratory tests showed that the patient's complete blood count and urine analysis were within normal limits. However, the patient had dyslipidemia, with a total cholesterol level of 7,84 mmol/L (normal < 5,2 mmol/L), triglycerides of 1,07 mmol/L (normal < 1,7 mmol/L), low-density lipoprotein cholesterol of 5,59 mmol/L (normal < 3 mmol/L), and a venous blood glucose level of 6,35 mmol/L (normal range 3,3-5,5 mmol/L).

Before admission, the patient had an ACTH level of 5,55 pg/mL (normal range 6,0-58,0 pg/mL), a morning cortisol level of 469 nmol/L (normal range 138-690 nmol/L), and a nighttime dexamethasone suppression test result of 48,8 nmol/L. The patient's urine analysis was normal, and tests for HCV, HbsAg, and RW were negative. Coagulation tests showed an activated partial thromboplastin time (aPTT) of 28,5 seconds

(normal range 24-34 seconds), a prothrombin time (PT) of 13,6 seconds (normal range 14-18 seconds), an international normalized ratio (INR) of 1,1 (normal range 0,85-1,15), and a fibrinogen level of 292 mg/dL (normal range 52-129 mg/dL).

The patient was transferred to the interventional cardiology and radiology department for selective blood sampling from the adrenal glands veins (tabl. 1).

A lateralization index > 2 indicates lateralized (left-sided) hyperproduction of aldosterone in combination with cortisol.

After performing selective blood sampling and evaluating the results, consultation with an endocrine surgeon in a highly specialized center is recommended based on CT data and results of selective blood sampling from adrenal veins to determine the need for planned surgical intervention, specifically left adrenalectomy.

After consultation with an endocrine surgeon, the diagnosis was established as Left adrenal gland tumor. Primary hyperaldosteronism. Autonomous secretion of cortisol. Surgical treatment was recommended specifically laparoscopic left adrenalectomy.

One week later, the patient was admitted to the surgical department of the Ukrainian Scientific and Practical Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of MoH of Ukraine for planned surgical treatment. Under conditions of combined general anesthesia, laparoscopic left adrenalectomy was performed on the patient. Intraoperative blood loss was 50 ml.

According to the results of the pathological study, diffuse hyperplasia of the cortical layer of the left adrenal gland (predominantly due to the reticular and fascicular zones) was detected.

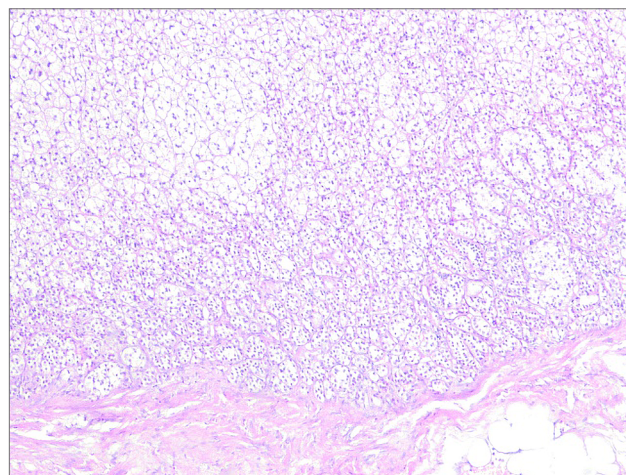


Figure №1: Reticular and fascicular zones of the cortex layer of the left adrenal gland

The results of the tests after the surgery: cortisol in the blood - in the morning (9:00): 11,98 mcg/dL (normal range 4,30-22,40 mcg/dL); potassium in the blood – 4,23 mmol/L (normal range 3,5-5,1 mmol/L).

On the next day after the operation, the patient's blood pressure was 110/70 mmHg. The pulse rate was 84 beats per minute. The temperature was 36,8°C. The patient's general condition was satisfactory with no complaints. The skin was clean. Vesicular breathing was heard with no wheezing. Heart sounds were audible and rhythmic. The abdomen was not distended, symmetrical, participating in the act of respiration, and soft and painless on palpation. There were no signs of peritoneal irritation. Bowel sounds were audible and flatulence was present. The surgical wound edges showed no signs of inflammation.

Four days after the surgical intervention, the patient was recommended for discharge and outpatient follow-up with further recommendations.

Table 1. Selective blood sampling results from the adrenal veins

Parametr:	Right adrenal gland	Left adrenal gland	Inferior vena cava
Aldosterone	153,6 pg/mL	394,4 pg/mL	154,3 pg/mL
Cortisol	10,76 mcg/dL	46,3 mcg/dL	12,14 mcg/dL
A/C ratio	15,3	8,5	
Selectivity index sin: 3,8			
Lateralization index (aldosterone sin/aldosterone dex = 2,57)			

The postoperative period was uneventful. The surgical wound healed by primary intention. The patient was discharged in satisfactory condition with the following recommendations: observation by a surgeon, endocrinologist, and cardiologist at the place of residence, monitoring of blood pressure, and monitoring of cortisol levels in daily urine after 2 weeks and 2 months. In case of acute adrenal insufficiency (blood pressure decrease to 90-80/50-40 mmHg), hydrocortisone solution 150-200-250 mg intravenously or hydrocortisone solution 125 mg intramuscularly under blood pressure and pulse control should be administered.

Ten days later, the patient returned to the surgical department to have the postoperative stitches removed. The patient's general condition was satisfactory, and the blood pressure during the examination was 120/80 mmHg. There were no signs of acute adrenal insufficiency. One month after surgical treatment, upon re-examination, the patient had no complaints, blood pressure was within the range of 120/80 mmHg to 145/90 mmHg, and blood potassium level was 3,9 mmol/L.

Results

Despite the difficult situation in our country, all patients should receive highly specialized medical care. This clinical case highlights the algorithm and route of a patient with bilateral adrenal pathology. Selective blood sampling from the adrenal veins is the most reliable method of visualization to determine whether there is unilateral or bilateral adrenal adenoma as a source of primary aldosteronism. After the diagnosis, together with endocrine surgeons, we decide on the issue of surgical intervention. After adrenalectomy, we recommend continuous monitoring by an endocrinologist.

Discussion and conclusions

Adrenal gland adenoma, in particular hormone-producing adenoma (Conn syndrome and autonomous cortisol secretion), occurs mainly in people of working age. Taking into account all the diagnostic and treatment procedures for bilateral pathology, we can assure the absolute expediency of using the method of selective blood sampling from the adrenal veins, which makes it possible to reliably carry out a differential diagnosis between hyperplasia of both adrenal glands and their hormone-active or non-hormonal-active neoplasms.

According to the invasive study (selective blood sampling), the necessity of performing a surgical procedure, laparoscopic left adrenalectomy, was established. As a result, there was a significant improvement in the patient's condition, the quality of life was improved, and the patient gained the ability to live without previous complaints caused by adrenal pathology.

Financing

This study did not receive external funding.

Conflict of interest

The authors declare that there is no conflict of interest and no financial interest in the preparation of this article.

Consent for publication

The authors obtained consent to publish this work from a patient relevant to this manuscript.

ORCID ID and author contribution

[0000-0002-5562-4406](https://orcid.org/0000-0002-5562-4406) (A, B, C, E, F) Violetta Yuzvenko

[0000-0001-9659-5747](https://orcid.org/0000-0001-9659-5747) (C, D) Diana Hradova

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

- Deandreis, D., Leboulleux, S., Caramella, C., Schlumberger, M., & Baudin, E. (2011). FDG PET in the management of patients with adrenal masses and adrenocortical carcinoma. *Hormones and Cancer*, 2, 354-362.
- Grasso, M., Boscaro, M., Scaroni, C., & Ceccato, F. (2018). Secondary arterial hypertension: from routine clinical practice to evidence in patients with adrenal tumor. *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention*, 25, 345-354.
- Liashuk P.M., Liashuk R.P. (2021). Arterial hypertension in rare endocrine pathology: practical observation. <https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXV.4.100.2021.18>
- Shuper V. O., Shuper S. V., Trefanenko I. V., Shumko H. I., Reva T. V. (2022). Pharmacotherapeutic Features of the Management of Patients with Secondary Arterial Hypertension of Endocrine Genesis. <https://doi.org/10.26693/jmbs07.04.122>

Tovkai O. A., Tretyak O. E., Kuts V. V. (2022). Algorithm for the diagnosis of subclinical hypercortisolemia in patients with adrenal incidentalomas and their implementation in MS Excel environment. *Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery*, (1), 31-41. <http://doi.org/10.30978/CEES-2022-1-31>

Zubryk, I. V. (2020). Diagnosis and selection of treatment tactic in patients with primary aldosteronism. Doctoral dissertation, Zaporizhzhia State Medical University. http://dspace.zsmu.edu.ua/bitstream/123456789/15794/1/200207_dis_Zubryk.pdf

Двостороння патологія наднирників: синдром Кона та автономна продукція кортизолу

Градова Діана¹, Юзвенко Віолетта²

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

²Український науково-практичний центр ендокринної хірургії,
трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ.

Address for correspondence:

Hradova Diana

E-mail: gradovadiana2@gmail.com

Анотація: даний клінічний випадок описує маршрут пацієнтки з двосторонньою патологією наднирників, яка поступила планово в клініку з вираженими скаргами. Аналізується проведення селективного забору крові з наднирникових вен, який виконано в Українському науково-практичному центрі ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України м. Києва у пацієнтів з двостороннім ураженням наднирників. Цей метод являється золотим стандартом діагностики який дозволяє в майбутньому вибрати оптимальний метод лікування даних пацієнтів.

Ключові слова: аденома наднирника, адреналектомія, артеріальна гіпертензія, гіперплазія, кортизол, первинний гіперальдостеронізм.



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

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

UDC: 616.14-005.1-056.7-071

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.3\(141\).2023.19-28](https://doi.org/10.32345/USMYJ.3(141).2023.19-28)

Received: December 30, 2022

Accepted: June 26, 2023

Клініко-морфологічні особливості хвороби Рендю-Ослера-Вебера у пацієнта похилого віку з ознаками вісцерального ураження

Педоренко Катерина¹, Ковальчук Олена², Гормаш Павло³, Гресько Михайло⁴

¹Лікар – патологоанатом відділення загальної патології з гістологічними, молекулярно-генетичними та цитологічними дослідженнями КНП «Вінницьке обласне патологоанатомічне бюро Вінницької обласної Ради» м. Вінниця

²Лікар-інтерн медицини невідкладних станів КНП «Житомирська багатопрофільна опорна лікарня» Новоуївинської селищної ради

³завідувач відділення загальної патології з гістологічними, молекулярно-генетичними та цитологічними дослідженнями КНП «Вінницьке обласне патологоанатомічне бюро Вінницької обласної Ради» м. Вінниця

⁴Директор КНП «ВОПАБ ВОР», лікар-патологоанатом відділення загальної патології з гістологічними, молекулярно-генетичними та цитологічними дослідженнями КНП «Вінницьке обласне патологоанатомічне бюро Вінницької обласної Ради» м. Вінниця

Address for correspondence:

Kovalchuk Olena

E-mail: [lena.kovalchuk0303@gmail.com](mailto:lana.kovalchuk0303@gmail.com)

Анотація: хвороба Рендю-Ослера-Вебера або спадкова геморагічна телеангіектазія – це аутосомно-домінантний розлад, що характеризується розширенням капілярів та вен, які зазвичай локалізуються на шкірі та слизових оболонках порожнини рота, а також у дихальних, сечових шляхах і травному тракті. Анатомічна основа хвороби – ураження кровоносних судин з дегенерацією і гіпоплазією м'язового та еластичного шарів, в результаті чого розвивається вогнищеве стоншення стінок судин з подальшим розширенням їх просвіту. Порушення ангіогенезу зберігається протягом усього життя хворого, та проявляється утворенням аневризм, телеангіектазій та артеріовенозних шунтів. Середня тривалість життя хворих з обтяженою спадковістю 63,2 роки. Пік смертності припадає на вік 50 років, що переважно пов'язують з гострими ускладненнями хвороби. Проте, серед осіб, що страждають на хворобу Рендю-Ослера-Вебера є і довгожителі, що помирають у віці 70-79 років, а причиною смерті є ускладнення основного захворювання та приєднання хронічних захворювань. Метою даної статті є більш детально розглянути можливі прояви та ускладнення, методи лікування хвороби Рендю-Ослера-Вебера для вчасного розпізнавання хвороби та надання своєчасної медичної допомоги. У даній статті описується випадок абдомінальної форми спадкової геморагічної телеангіектазії у пацієнта віком 82 роки. Наведені результати посмертного патоморфологічного дослідження ушкоджених тканин внаслідок хвороби Рендю-Ослера-Вебера. При дослідженні мікропрепаратів слизової губи, тонкої кишки, брижі тонкої кишки та печінки виявлено групи судин стінка яких місцями витончена, а місцями потовщена, в самій стінці цих судин визначається зменшення або повна відсутність м'язових і еластичних волокон, присутній тільки ендотелій, що оточений

рихлюю сполучною тканиною, посткапілярні венули розширенні і анастомозують з артеріолами. В просвіті цих хибно розвинутих судин визначаються змішані тромби. Пацієнт похилого віку, страждає на поєднану патологію: спадкову геморагічну телеангіектазію з артеріо-венозними мальформаціями у печінці, серці, брижі, тонкій кишці та ішемічну хворобу серця. Дані процеси ускладнились розвитком застійної серцевої недостатності, що порушувала гемодинамічні та реологічні властивості крові і сприяла виникненню тромбозу артеріо-венозних мальформацій в брижі та стінці тонкої кишки. В послідуєчому виник некроз петель тонкої кишки з розвитком розлитого гнійно-фібринозного перитоніту та ендогенної інтоксикації. Пацієнти з спадковою геморагічною телеангіектазією через несвоєчасну діагностику даного спадкового захворювання мають вищий ризик кровотеч та неврологічних ускладнень, включаючи анемію, церебральний абсцес, інсульт, венозний тромбоз та серцеву недостатність. Рання діагностика базується на клінічних даних та ретельному зборі сімейного анамнезу. У 90% пацієнтів у віці до 40 років діагноз спадкової геморагічної телеангіектазії можна встановити за допомогою критеріїв Кюрасао. Дане захворювання приносить значну кількість страждань у повсякденному житті як для пацієнтів так і для їхніх родин, потребує значної уваги мультидисциплінарної команди лікарів на кожному етапі надання медичної допомоги.

Ключові слова: спадкова геморагічна телеангіектазія, судинна мальформація, хронічна кровотеча, спадкові судинні захворювання, хвороба Рендю-Ослера-Вебера.

Вступ

Хвороба Рендю-Ослера-Вебера або спадкова геморагічна телеангіектазія – це аутосомно-домінантний розлад, спричинений мутаціями генів, які кодують компоненти сигнального шляху TGF- β в ендотеліальних клітинах. Ця вада розвитку наявна при народженні, характеризується розширенням капілярів та вен, які зазвичай локалізуються на шкірі та слизових оболонках порожнини рота, а також у дихальних, сечових шляхах і травному тракті. При розриві цих судин виникають масивні носові, шлунково-кишкові кровотечі або гематурія.

Частота спадкової геморагічної телеангіектазії складає 1 випадок на 20 тисяч осіб (Лівандовський Ю.А. & Земсков Є.В., 2010). За даними Щеглова Д.В. та співавторів частота випадків захворювання становить 1:2351, при чому захворюваність не залежить від статі (Щеглов Д.В. et al, 2016). У патогенезі захворювання основну роль мають анатомічні та функціональні зміни судин. Більше 80% пацієнтів мають мутації в одному із наступних генів:

- гені ендогліні (ENG), що кодує рецептори трансформуючого фактору росту бета-1 (TGF- β 1) і трансформуючого фактору росту бета-3
- гені ACVRL1, що кодує активін-рецептороподібну кіназу 1 (ALK1)

- гені MADH4, що кодує SMAD4, білок, що приймає активну участь в сигнальному шляху, в якому задіяний TGF- β (Kritcharis A. et al., 2018)

Анатомічна основа хвороби – ураження кровоносних судин з дегенерацією і гіпоплазією м'язового та еластичного шарів, в результаті чого розвивається вогнищеве стоншення стінок судин з подальшим розширенням їх просвіту. Кровоточивість пояснюється легким руйнуванням стінки судини у місці ангіоектазії, а також підвищеною фібринолітичною активністю крові (Zharkova M.S. et al., 2019; McDonald J. et al., 2011). Порушення ангіогенезу зберігається протягом усього життя хворого, та проявляється утворенням аневризм, телеангіектазій та артеріовенозних шунтів.

Маніфестація захворювання може розпочинатись у будь-якому віці, однак прояви захворювання мають прямий кореляційний зв'язок з віком пацієнта (Cottin V. et al, 2007). Більшість авторів виділяють середню тривалість життя хворих з обтяженою спадковістю на рівні 63,2 років. Ряд авторів виділяють пік смертності у віці 50 років, що переважно пов'язують з гострими ускладненнями хвороби. Проте, серед осіб, що страждають на хворобу Рандю-Ослера-Вебера є і довгожителі, що помирають у віці 70-79 років, а причиною

смерті є ускладнення основного захворювання та приєднання хронічних захворювань (Sabba C. et al, 2006).

Найбільш характерними ознаками спадкової геморагічної телеангіектазії є невеликі червоно-фіолетові судинні вузлики на обличчі, губах, ротовій та носовій слизовій оболонках, на кінчиках пальців рук та ніг. Схожі пошкодження можуть знаходитись в слизовій оболонці шлунково-кишкового тракту. Дебют захворювання відбувається у підлітковому віці та проявляється епізодами масивної носової, або шлунково-кишкової кровотечі, або масивними менструаціями і як наслідок – розвиток постгеморагічної анемії різних ступенів прояву (Sabba C. et al, 2006). У деяких пацієнтів виникають легеневі артеріовенозні мальформації, що можуть призводити до задишки, значної втомлюваності, ціанозу та еритроцитозу. У деяких сім'ях, хворих на хворобу Рандю-Ослера-Вебера, виникають субарохноїдальні крововиливи, судоми або параплегії як наслідок сформованих церебральних або спинномозкових артеріовенозних мальформацій. Печінкові мальформації призводять до печінкової недостатності та тяжкої серцево-судинної недостатності. Внаслідок тривалих масивних кровотеч у пацієнтів з спадковою геморагічною телеангіектазією спостерігається хронічна залізодефіцитна анемія.

Не зважаючи на те, що у більшості випадків перший прояв захворювання – кровотечі, артеріо-венозні мальформації часто стають місцем утворення тромбу та провокують тромбози (Gautam S et al., 2022). Також, першим симптомом може стати абсцес мозку, транзиторна ішемічна атака або інсульт, як наслідок утворення інфікованого або асептичного емболу.

Діагноз спадкової геморагічної телеангіектазії встановлюється за наявності специфічних артеріовензних мальформацій на обличчі, в порожнині рота та носа, на пальцях та/або на внутрішніх органах в контексті епістаксису та сімейного анамнезу, а також критеріїв Кюрасао, що включають:

- спонтанні рецидивуючі носові кровотечі;

- множинні телеангіектазії в типових місцях, таких як: шкірі та слизових оболонках порожнини рота, а також у дихальних, сечових шляхах і травному тракті;
- документовані вісцеральні артеріовенозні мальформації (наприклад у легенях, печінці, головному мозку);
- анамнестичні дані (члени родини першого ступеня спорідненості з спадковою геморагічною телеангіектазією).

При наявності 3-х з перелічених критеріїв діагноз спадкової геморагічної телеангіектазії вважається достовірним та можливим при наявності 2-х критеріїв. Результати лабораторних досліджень, як правило, в нормі, за виключенням залізодефіцитної анемії у більшості пацієнтів з хворобою Рандю-Ослера-Вебера. В деяких сумнівних випадках необхідне проведення ендоскопії або ангіографії. Проведення ангіографії для пацієнтів з можливим діагнозом спадкової геморагічної телеангіектазії, згідно критеріїв Кюрасао, є «золотим» стандартом діагностики та своєчасно дозволяє попереджати важкі ускладнення.

Генетичні тести для виявлення мутацій у генах ENG, ACVRL1 и MADH4 можуть бути корисними лише для пацієнтів з атипovими проявами хвороби або для скринінгу родичів першої лінії, симптоми у яких відсутні. Скринінгові дослідження рекомендується проводити підліткам у період статевого дозрівання та у кінці підліткового віку, особливо якщо у сім'ї були випадки легневих, печінкових, церебральних артеріовенозних мальформацій. Для проведення скринінгу рекомендовано виконувати КТ легень та печінки, МРТ головного мозку (Shovlin C.L. et al 2000; Faughnan M.E. et al 2020).

Лікування більшості пацієнтів з встановленим діагнозом хвороби Рандю-Ослера-Вебера – підтримуюче. Усі доступні телеангіектазії, наприклад у носовій порожнині або у шлунково-кишковому тракті, мають бути видалені за допомогою лазерної абляції. Артеріовенозні мальформації у легенях можна лікувати шляхом хірургічної резекції або емболізації.

Зважаючи на те, що у хворих на спадкову геморагічну телеангіектазію виникають епізо-

ди масивних кровотеч, їм можуть бути необхідні переливання крові. Тому усім пацієнтам з достовірним або ймовірним діагнозом хвороби Рандю-Ослера-Вебера рекомендовано імунізацію вакциною проти гепатиту В. Більшість пацієнтів потребують безперервного лікування препаратами заліза. Лікування препаратами, які інгібують ангиогенез (талідомід, бевацизумаб), можуть зменшити кількість та щільність розростання аномальних судин (Al-Samkari H., 2021). Крім того, доведено, що бевацизумаб значно знижує кількість носових та шлунково-кишкових кровотеч (Al-Samkari H. et al 2019 & 2020; Faughnan M.E. et al 2020). Для запобігання парадоксальній емболізації судин головного мозку через легеневі артерівенозні мальформації, всі рідини для внутрішньовенного введення мають вводиться лише через фільтри.

Мета

Розглянути клініко-морфологічні прояви та ускладнення хвороби Рандю-Ослера-Вебера для вчасної діагностики та надання медичної допомоги на прикладі огляду одного клінічного випадку пацієнта похилого віку та порівняти отримані дані з даними літератури.

Матеріали і методи

Для вивчення даного випадку було використано результати лабораторних та інструментальних методів дослідження, записи лікарів, що оглядали даного пацієнта. Для проведення патологоанатомічного дослідження, було відібрано шматочки тканин органів згідно Наказу №1877 МОЗ України від 21.09.2021. Тканини фіксували в 10% забуферному розчині формаліну, проводили забір найбільш змінених ділянок, зневоднювали в спиртах, просочували парафінами і заливали в парафінові блоки. Після приготування зрізів на мікротомі, проводили фарбування гематоксилін-еозином та за Ван-Гізоном. За допомогою забарвлення гематоксилін-еозин визначили загальні структурні зміни та зміни, що характерні саме для проявів хвороби Рандю-Ослера-Вебера. При застосуванні фарбування за Ван-Гізоном, виявили склеротичні та дистрофічні зміни, візуалізували периваскулярний склероз. Фотографування мікропрепаратів проводили на морфометричному комплексі Olympus ima-

ging CORP Model NoE-410DC7:4VD56547931 зі збільшенням 40, 100, 200, 400, 800. У дослідженні дотримано міжнародних норм згідно з FDA-1997-D-0508

Опис клінічного випадку

Пацієнт 82 роки, доставлений бригадою швидкої медичної допомоги в обласну лікарню зі скаргами на загальну слабкість, нудоту, блювання темним вмістом, випорожнення чорного кольору, дискомфорт та важкість в животі. Стан пацієнта прогресивно погіршувався протягом 3 днів до моменту госпіталізації.

Стан пацієнта важкий. Шкіра з дрібними петехіальними крововиливами, бліда. Також відомо, що пацієнт періодично проходив лікування з приводу хвороби Рандю-Ослера-Вебера у стаціонарних умовах терапевтичних та гематологічних відділень. При більш детальному огляді, у ході пальпації, було виявлено напруження м'язів передньої черевної стінки, живіт чутливий при пальпації по всій поверхні. У ампулі прямої кишки був виявлений темний напівсформований кал з домішками крові. Пацієнта було госпіталізовано до хірургічного відділення.

При подальшому обстеженні пацієнта, у загальному аналізі крові було виявлено зниження рівня гемоглобіну до 66 г/л та кількості еритроцитів до $2,4 \cdot 10^{12}/л$, а при проведенні фіброгастродуоденоскопії – езофагогастродуоденіт та грізне його ускладнення – кровотечу. На жаль, стан пацієнта прогресивно погіршувався, він помер.

У ході проведення патологоанатомічного дослідження, в першу чергу, на себе звертали увагу – утворення на шкірі, а саме: на шкірі рук, ніг, тулуба - вузликів утворення, що виступають над поверхнею шкіри, темно-червоного кольору, діаметром від 0,1 до 0,7 см. Аналогічні утворення були виявлені при огляді ротової порожнини на слизових оболонках. Було виявлено, що при натисканні на утворення, вони бліднуть. Дані утворення – судинні вузлики – одна із найбільш характерних ознак спадкової геморагічної телеангіектазії. При патоморфологічному дослідженні утворень зі слизової поверхні верхньої губи було візуалізовано групи судин, стінка яких не однорідна, має ділянки витончення та потовщення. У самій стінці цих судин

визначаються зменшення або повна відсутність м'язових і еластичних волокон. Мікроскопічно у стінках судин був присутній лише ендотелій, який у свою чергу був оточений пухкою сполучною тканиною. Посткапілярні венули – розширені та анастомозують з артеріолами. Також, при вивченні зразків, були виявлені зміни дистрофічного характеру у багатошаровому пласкому епітелії (Рис. 1).

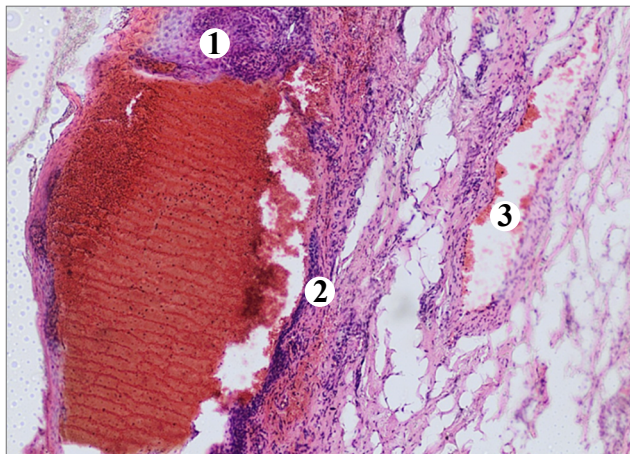


Рис. 1. Мікропрепарат утворення зі слизової верхньої губи (гематоксилін-еозин x200). Дистрофічні зміни багатошарового плоского епітелію (1), нерівномірне стоншення стінки судини та значне зменшення або повна відсутність м'язових та еластичних волокон (2). Посткапілярні венули розширені і анастомозують з артеріолами (3)

У ході дослідження черевної порожнини увагу привертало нашарування зеленувато-білих ниток фібрину на серозній оболонці тонкої кишки у ділянці клубової кишки. Слизова оболонка петель у цій ділянці – темно-сірого кольору, з темно-червоним та чорним відтінками, стінка кишки – різко витончена. Інші відділи кишківника червонуватого кольору, слизова оболонка сіро-червона, проте складчатість збережена. При проведенні патоморфологічного дослідження було виявлено, що стінка найбільш змінених ділянок тонкої кишки – набрякла. Слід звернути увагу на велику кількість точкових крововиливів, некроз слизової оболонки. Зі сторони серозної оболонки нашарування ниток фібрину. Групи судин демонструють вогнищеве витончення стінок. У таких ділянках можна виявити повну

відсутність м'язових та еластичних волокон. Мікроскопічно встановлено, що всі судини мають спільну ознаку: в них присутній лише ендотелій, який оточений рихлою сполучною тканиною. Виявлені артеріо-венозні шунти, а в просвіті цих хибно розвинутих судин – знайдено тромби. (Рис. 2, 3).

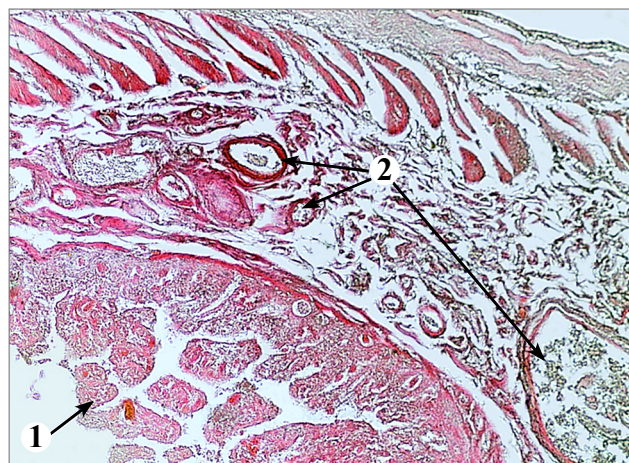


Рис. 2. Мікропрепарат стінки тонкої кишки (гематоксилін-еозин x100). Стінка тонкої кишки – набрякла, з великою кількістю точкових крововиливів, поширеним некрозом слизової оболонки (1). Нерівномірне стоншення стінки судин та значне зменшення або повна відсутність м'язових та еластичних волокон. Посткапілярні венули розширені і анастомозують з артеріолами (2). В просвіті цих хибно розвинутих судин визначаються змішані тромби (2). Некроз мезотелію, нашарування на ньому сегментоядерних лейкоцитів та ниток фібрину.

Слід зазначити, що значних змін зазнали тканини брижі, а саме її значний набряк та крововиливи. При більш детальному вивченні та проведенні мікроскопії, було виявлено значну сегментоядерну нейтрофільно-лейкоцитарну інфільтрацію. Вогнищево, у просвітах судин як артеріального так і венозного русла, виявлені змішані тромби. В стінках окремих артерій – ознаки медіакальцинозу. При дослідженні найбільш змінених ділянок, виявлено групи судин з вогнищевим стоншенням їх стінки. При більш детальному вивченні виявлено, що у їх стінці повністю відсутні м'язові та еластичні волокна, збережений лише ендотелій, який оточений рихлою сполучною тканиною. Посткапілярні венули розширені та анастомозують

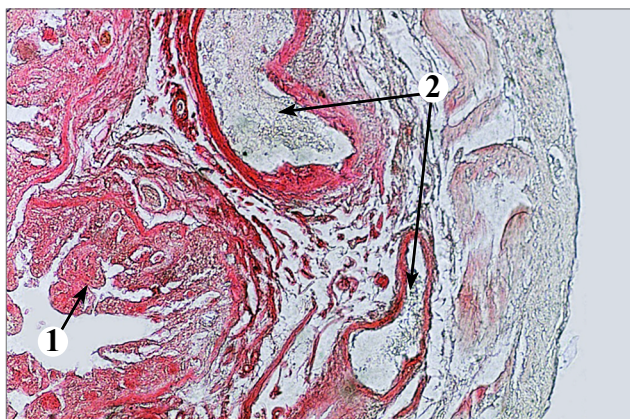


Рис. 3. Мікропрепарат стінки тонкої кишки (гематоксилін-еозин x200) Стінка тонкої кишки – набрякла, з великою кількістю точкових крововиливів, поширеним некрозом слизової оболонки (1). Нерівномірне стоншення стінки судин та значне зменшення або повна відсутність м'язових та еластичних волокон. Посткапілярні венули розширенні і анастомозують з артеріолами (2). В просвіті цих хибно розвинутих судин визначаються змішані тромби (2) Некроз мезотелію, нашарування на ньому сегментоядерних лейкоцитів та ниток фібрину.

з артеріолами, в просвіті цих хибно розвинених судин визначаються змішані тромби. (Рис. 4).

З огляду на те, що наявність телеангіектазій у печінці можуть спричинити серцево-судинну недостатність, дослідженню печінки приділялась особлива увага. У ході вивчення, привертало до себе увагу збільшення її розмірів (28x14x12x8x6 см) та щільна консистенція. На розрізах паренхіма печінки коричнево-жовтувата, блискуча, повнокровна з дрібним червонуватим крапом. При патоморфологічному вивченні найбільш змінених ділянок печінки виявлено гепатоцити з вираженою зернистою дистрофією. Окремі ділянки паренхіми печінки демонструють вогнищеві крововиливи в центрі часточки та ділянки некрозу гепатоцитів. В перипортальних трактах виявлена значна лімфоїдна інфільтрація, у капсулі – інфільтрація сегментоядерними нейтрофілами. Також, виявляється значна кількість нашарувань ниток фібрину на капсулі печінки. Вогнищево визначаються групи судин з стоншенням, а місцями з потовщенням їх стінки. При більш детальному дослідженні, виявлено що в стінці цих судин значне змен-

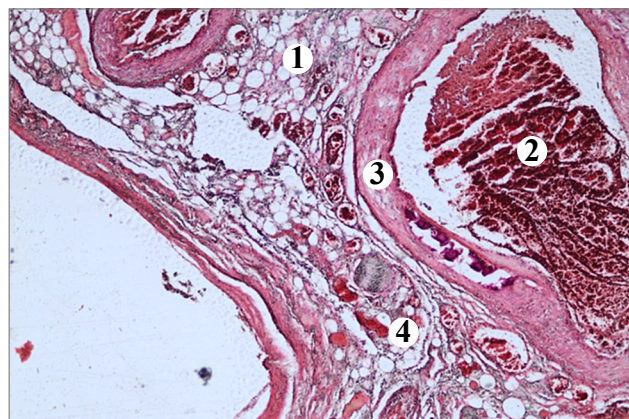


Рис. 4. Мікропрепарат тканини брижі (гематоксилін-еозин x40). Набряк, крововиливи, сегментоядерна нейтрофільно-лейкоцитарну інфільтрація тканини (1). Вогнищево в просвітах судин як артеріального так і венозного русла – змішані тромби (2). Стінка артерій з кальцинозом в медії (3). Судини, нерівномірно стоншені, зі значним зменшенням або повною відсутністю м'язових та еластичних волокон, посткапілярні венули розширенні і анастомозують з артеріолами. В просвіті цих хибно розвинутих судин визначаються змішані тромби (4).

шення або повна відсутність м'язових і еластичних волокон, присутній лише ендотелій, що оточений рихлою сполучною тканиною. Посткапілярні венули розширені та анастомозують з артеріолами, в просвіті цих хибно розвинених судин визначаються змішані тромби. Навколо місць змінених судин визначаються значні розростання сполучної тканини з ознаками початку формування псевдоочащочок. (Рис. 5).

Так, як у печінці було знайдено наявність телеангіектазій та пацієнт страждав на серцево-судинну недостатність, обов'язковим є дослідження серця для встановлення причинно-наслідкового зв'язку. Серце дещо збільшене у розмірах, міокард щільнуватий. На розрізі тканини міокарду коричнево-червоного кольору, з білуватими переважуваними вогнищами, які рівномірно розкидані по всій товщі м'язу. Товщина стінки правого шлуночка – 0,4 см, а лівого – 1,7 см, що свідчить про його гіпертрофію. При дослідженні увагу привертає інтима аорти та коронарних судин з великою кількістю атеросклеротичних бляшок на різних стадіях розвитку – від ліпоїдозу до каль-

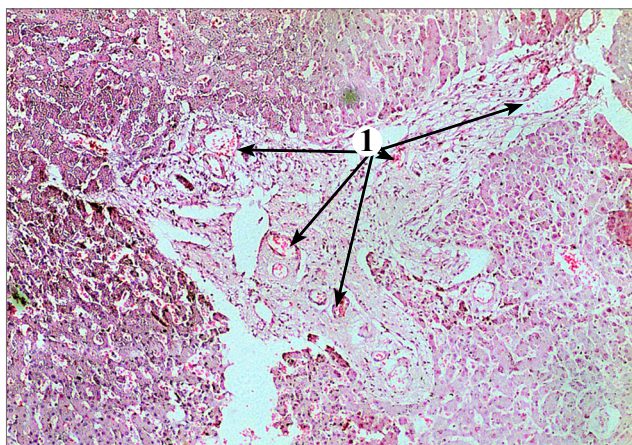


Рис. 5. Мікропрепарат печінки (гематоксилін-еозин x40). Судини, стінка яких місцями витончена, а місцями потовщена, в самій стінці цих судин визначаються зменшення або повна відсутність м'язових і еластичних волокон, присутній тільки ендотелій, що оточений рихлою сполучною тканиною, посткапілярні венули розширенні і анастомозують з артеріолами (1). Навколо цих місць визначаються розростання сполучної тканини з ознаками початку формування псевдокапсічок.

цинозу, місцями просвіт коронарних артерій звужений до 75%. При дослідженні найбільш змінених ділянок міокарду, виявлено групи судин з вогнищевим стоншенням їх стінки. При більш детальному вивченні виявлено, що у їх стінці повністю відсутні м'язові та еластичні волокна, збережений лише ендотелій, що оточений рихлою сполучною тканиною. Посткапілярні венули розширенні та анастомозують з артеріолами. У таких судинах – повнокрів'я судин, стази. Переваскулярно відмічаються ділянки розростання сполучної тканини. Кардіоміоцити у всіх досліджуваних зразках гіпертрофовані, зі значною зернистою дистрофією та вогнищевою їх фрагментацією. (Рис. 6).

Пацієнт похилого віку, страждав на поєднану патологію: спадкову геморагічну телеангіектазію з артеріо-венозними мальформаціями у печінці, серці, брижі, тонкій кишці та ішемічну хворобу серця. Дані процеси ускладнились розвитком застійної серцевої недостатності, що порушувала гемодинамічні та реологічні властивості крові і сприяла виникненню тромбозу артеріо-венозних мальформацій в брижі та стінці тонкої киш-

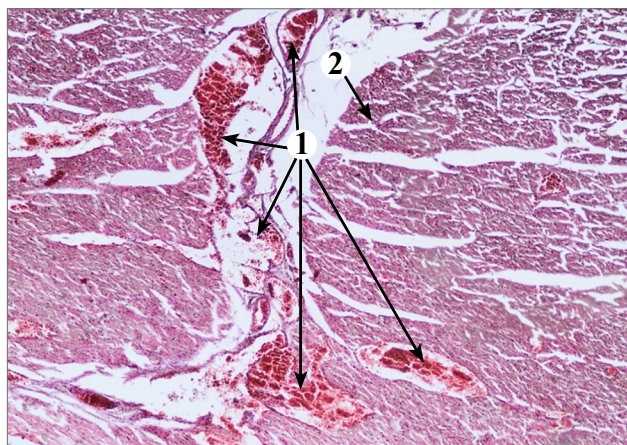


Рис. 6. Мікропрепарат міокарду (гематоксилін-еозин x40) визначаються групи судин, стінка яких місцями витончена, а місцями потовщена, в самій стінці цих судин визначаються зменшення або повна відсутність м'язових і еластичних волокон, що оточений рихлою сполучною тканиною, посткапілярні венули розширенні і анастомозують з артеріолами (1). На іншому протязі повнокрів'я судин, стази, переваскулярно розростання сполучної тканини, зерниста дистрофія кардіоміоцитів, вогнищева фрагментація та гіпертрофія міокардіофібрил (2).

ки. Надалі виник некроз петель тонкої кишки з розвитком розлитого гнійно-фібринозного перитоніту та ендогенної інтоксикації.

Обговорення

Артеріо-венозні мальформаціями у печінці, серці, брижі, стінці тонкої кишки у даного пацієнта – типовий випадок перебігу хвороби Ренду-Ослера-Вебера, а ускладнення виявились фатальними для даного пацієнта. Згідно з критеріями Кюрасао, діагноз спадкової геморагічної телеангіектазії при розгляді даного клінічного випадку вважається достовірним. Також, випадок є унікальним, адже більшість авторів виділяють тривалість життя пацієнтів на рівні 63,2 роки, даний пацієнт був у віці 82 років.

У літературі опис телеангіектазій характеризується розширеними просвітами та стоншеними стінками капілярів, вогнищевими змінами будови стінки судин, що в своїй будові не містять еластичних та м'язових волокон, а мають лише ендотеліальні клітини. Також, часто дані ділянки судин піддаються тромбоутворенню (Macri A, Wilson AM, Shafaat O, et al., 2023). Телеангіектазії у печінці сприяють роз-

витку серцевої недостатності (McDonald J. et al., 2011). Розглядаючи даний випадок, важко сказати, чи розвиток серцево-судинної недостатності був пов'язаний з наявністю телеангіектазій у печінці, чи все ж таки з похилим віком пацієнта. При виконанні патоморфологічного дослідження, нами було виявлено стоншення та розширення дрібних судин, хибний розвиток складових стінки судин, а саме: зменшення колагену, зменшення або повну відсутність м'язових і еластичних волокон у стінці судини. Судини були оточені рихлою сполучною тканиною. Посткапілярні венули розширені і анастомозували з артеріолами. В просвіті цих хибно розвинутих судин визначаються змішані тромби, що пов'язано із реологічними змінами крові. Тому, можна з впевненістю стверджувати, що отримані результати в ході дослідження повністю відповідають морфологічним змінам, що описуються у літературі. Також, спираючись на дані літератури, слід зазначити, що пацієнти з вісцеральними спадковими телеангіектазіями, найбільш схильні до прояву важких ускладнень даної хвороби, тому потребують постійної уваги зі сторони мультидисциплінарної команди (Macri A, Wilson AM, Shafaat O, et al., 2023).

При дослідженні загального аналізу крові, у нашому клінічному випадку, було виявлено анемію важкого ступеня. За даними літератури, при виявленні анемії, окрім призначення замісного переливання крові, також слід розглянути можливість внутрішньовенного застосування препаратів заліза (Jackson S.B. et al, 2017).

Висновки

Було розглянуто клінічний випадок вісцерального ураження хвороби Рендію-Осле-

ра-Вебера пацієнта похилого віку з летальними наслідками. Дані проведеного дослідження повністю співпадають із даними, що описуються у літературі. Отримані результати, можуть використовуватись щоденно у практиці будь-якого лікаря, адже дане захворювання має безліч клінічних проявів та може призводити до фатальних наслідків. Спадкова геморагічна телеангіектазія завдає значну кількість страждань у повсякденному житті, як для пацієнтів, так і для їхніх родин; потребує значної уваги мультидисциплінарної команди лікарів на кожному етапі надання медичної допомоги.

Фінансування

Дане дослідження не отримало зовнішнього фінансування.

Конфлікт інтересів

Дана публікація не викликає будь-якого конфлікту між авторами, не була і не буде предметом комерційної зацікавленості чи винагороди в жодній формі.

Згода на публікацію

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

ORCID ID та внесок авторів

[0000-0002-8930-2026](https://orcid.org/0000-0002-8930-2026) (A, B, C, D, E, F)

Kateryna Pedorenko

[0000-0002-3102-7973](https://orcid.org/0000-0002-3102-7973) (B, C, D, E, F) Olena

Kovalchuk

[0000-0001-8008-1725](https://orcid.org/0000-0001-8008-1725) (A, E, F) Pavlo

Gormash

[0000-0003-1457-2205](https://orcid.org/0000-0003-1457-2205) (A, E, F) Mykhailo

Hresko

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

Al-Samkari H. (2021). Hereditary hemorrhagic telangiectasia: systemic therapies, guidelines, and an evolving standard of care. *Blood*, 137(7), 888–895. <https://doi.org/10.1182/blood.2020008739>

Al-Samkari, H., Kasthuri, R. S., Parambil, J. G., Albitar, H. A., Almodallal, Y. A., Vázquez, C., Serra, M. M., Dupuis-Girod, S., Wilsen, C. B., McWilliams, J. P., Fountain, E. H., Gossage, J. R., Weiss, C. R., Latif, M. A., Issachar, A., Mei-Zahav, M., Meek, M. E., Conrad, M., Rodriguez-Lopez, J., Kuter, D. J., ... Iyer, V. N. (2021). An international, multicenter study of intravenous bevacizumab for bleeding in hereditary hemorrhagic telangiectasia: the InHIBIT-Bleed study. *Haematologica*, 106(8), 2161–2169. <https://doi.org/10.3324/haematol.2020.261859>

Al-Samkari, H., Kritharis, A., Rodriguez-Lopez, J. M., & Kuter, D. J. (2019). Systemic bevacizumab for the treatment of chronic bleeding in hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Journal of internal medicine*, 285(2), 223–231. <https://doi.org/10.1111/joim.12832>

C. Sabbà and others, Life expectancy in patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia, QJM: An International Journal of Medicine, Volume 99, Issue 5, May 2006, Pages 327–334, <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcl037>

Cottin, V., Dupuis-Girod, S., Lesca, G., & Cordier, J. F. (2007). Pulmonary vascular manifestations of hereditary hemorrhagic telangiectasia (rendu-osler disease). *Respiration; international review of thoracic diseases*, 74(4), 361–378. <https://doi.org/10.1159/000103205>

Faughnan, M. E., Mager, J. J., Hetts, S. W., Palda, V. A., Lang-Robertson, K., Buscarini, E., Deslandres, E., Kasthuri, R. S., Lausman, A., Poetker, D., Ratjen, F., Chesnutt, M. S., Clancy, M., Whitehead, K. J., Al-Samkari, H., Chakinala, M., Conrad, M., Cortes, D., Crocione, C., Darling, J., ... Zarrabeitia, R. (2020). Second International Guidelines for the Diagnosis and Management of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Annals of internal medicine*, 173(12), 989–1001. <https://doi.org/10.7326/M20-1443>

Gautam, S., Mawari, G., Kumar, N., Garg, S., & Daga, M. K. (2022). A case report on uneventful anticoagulation and persistence of Type 1 Respiratory Failure post severe COVID-19 infection in a patient of Osler-Weber-Rendu syndrome. *Journal of family medicine and primary care*, 11(12), 7941–7945. https://doi.org/10.4103/jfmprc.jfmprc_542_22

Ginon, I., Decullier, E., Finet, G., Cordier, J. F., Marion, D., Saurin, J. C., & Dupuis-Girod, S. (2013). Hereditary hemorrhagic telangiectasia, liver vascular malformations and cardiac consequences. *European journal of internal medicine*, 24(3), e35–e39. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2012.12.013>

Govani, F. S., & Shovlin, C. L. (2009). Hereditary haemorrhagic telangiectasia: a clinical and scientific review. *European journal of human genetics : EJHG*, 17(7), 860–871. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2009.35>

Grigg, C., Anderson, D., & Earnshaw, J. (2017). Diagnosis and Treatment of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *The Ochsner journal*, 17(2), 157–161.

Jackson, S. B., Villano, N. P., Benhammou, J. N., Lewis, M., Piseigna, J. R., & Padua, D. (2017). Gastrointestinal Manifestations of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia (HHT): A Systematic Review of the Literature. *Digestive diseases and sciences*, 62(10), 2623–2630. <https://doi.org/10.1007/s10620-017-4719-3>

Kritharis, A., Al-Samkari, H., & Kuter, D. J. (2018). Hereditary hemorrhagic telangiectasia: diagnosis and management from the hematologist's perspective. *Haematologica*, 103(9), 1433–1443. <https://doi.org/10.3324/haematol.2018.193003>

Macri A, Wilson AM, Shafaat O, et al. Osler-Weber-Rendu Disease. [Updated 2023 Feb 19]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482361/>

McDonald, J., Bayrak-Toydemir, P., & Pyeritz, R. E. (2011). Hereditary hemorrhagic telangiectasia: an overview of diagnosis, management, and pathogenesis. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*, 13(7), 607–616. <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e3182136d32>

Shovlin, C. L., Guttmacher, A. E., Buscarini, E., Faughnan, M. E., Hyland, R. H., Westermann, C. J., Kjeldsen, A. D., & Plauchu, H. (2000). Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). *American journal of medical genetics*, 91(1), 66–67. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-8628\(20000306\)91:1<66::aid-ajmg12>3.0.co;2-p](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-8628(20000306)91:1<66::aid-ajmg12>3.0.co;2-p)

Лівандовський Ю.А., Земсков Є.В. Сучасні аспекти терапії спадкової геморагічної телеангіектазії (хвороби Рандю-Ослера). *Лікар швидкої допомоги*. 2010; 12: 42-48.

Щеглов Д.В., Носенко Н.М., Конотопчик С.В. та ін. Спадкова телеангіектазія, або хвороба Ослера-Рендю-Вебера. *Ендоваскулярна нейрорентгенохірургія*. 2016; 1(15): 73-86.

Clinical and morphological features of Osler-Weber-Rendu disease with signs of visceral injury

Pedorenko Kateryna¹, Kovalchuk Olena², Hormash Pavlo³, Gresko Mykhailo⁴

¹ Pathologist of the department of general pathology with histological, molecular genetic and cytological studies, CNE “VRPAB of VRC”, Vinnytsia

² Intern of emergency medicine, CNE “ZMSH” NSC

³ Head of the department of general pathology with histological, molecular genetic and cytological studies, CNE “VRPAB of VRC”, Vinnytsia

⁴ Director, pathologist of the department of general pathology with histological, molecular genetics and cytological studies CNE “VRPAB of VRC”, Vinnytsia

Address for correspondence:

Kovalchuk Olena

E-mail: lena.kovalchuk0303@gmail.com

Abstract: *Randu-Osler-Weber disease or hereditary hemorrhagic telangiectasia is an autosomal dominant disorder characterized by dilated capillaries and veins, which are usually localized on the skin and mucous membranes of the oral cavity, as well as in the respiratory, urinary and digestive tracts. The anatomical basis of the disease is damage to blood vessels with degeneration and hypoplasia of the muscle and elastic layers, resulting in focal thinning of the vessel walls with further expansion of their lumen. Violation of angiogenesis persists throughout the patient's life, and is manifested by the formation of aneurysms, telangiectasias, and arteriovenous shunts. The average life expectancy of patients with burdened heredity is 63.2 years. The peak of mortality occurs at the age of 50, which is mainly associated with acute complications of the disease. However, among people suffering from Randu-Osler-Weber disease there are also long-lived people who die at the age of 70-79 years, and the cause of death is the complication of the main disease and the addition of chronic diseases. The purpose of this article is to consider in more detail possible manifestations and complications, methods of treatment of Randu-Osler-Weber disease for timely recognition of the disease and provision of timely medical assistance. This article describes a case of an abdominal form of hereditary hemorrhagic telangiectasia in an 82-year-old patient. The results of the postmortem pathomorphological examination of damaged tissues due to Randu-Osler-Weber disease are presented. During the study of micropreparations of the mucous lip, small intestine, mesentery of the small intestine and liver, groups of vessels were found, the wall of which is thinned in places and thickened in places, in the wall of these vessels there is a decrease or complete absence of muscle and elastic fibers, only endothelium is present, surrounded by loose connective tissue, postcapillary venules expand and anastomose with arterioles. In the lumen of these falsely developed vessels, mixed thrombi are determined. An elderly patient suffered from a combined pathology: hereditary hemorrhagic telangiectasia with arterio-venous malformations in the liver, heart, mesentery, small intestine, and coronary heart disease. These processes were complicated by the development of congestive heart failure, which disturbed the hemodynamic and rheological properties of blood and contributed to the occurrence of thrombosis of arterio-venous malformations in the mesentery and the wall of the small intestine. In the following, necrosis of the loops of the small intestine occurred with the development of diffuse purulent-fibrinous peritonitis and endogenous intoxication. Patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia have a higher risk of bleeding and neurological complications, including anemia, cerebral abscess, stroke, venous thrombosis, and heart failure, because of late diagnosis of this hereditary disease. Early diagnosis is based on clinical data and careful collection of family history. In 90% of patients under the age of 40, the diagnosis of hereditary hemorrhagic telangiectasia can be established using the Curaçao criteria. This disease brings a significant amount of suffering in everyday life for both patients and their families, and requires significant attention of a multidisciplinary team of doctors at every stage of medical care.*

Keywords: [hereditary hemorrhagic telangiectasia](#), [vascular malformations](#), [pathology](#), [vascular diseases](#), [telangiectasia](#).



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

This article is an **open access** article distributed under the terms

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

UDC: 616.831.7-089.168-071-08

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.3\(141\).2023.29-35](https://doi.org/10.32345/USMYJ.3(141).2023.29-35)

Received: June 13, 2023

Accepted: September 01, 2023

Clinico-otoneurological assessment of the early postoperative outcome in surgical treatment of Chiari malformation and syringomyelia

Levchenyuk Sofia¹, Derkach Yuriy²

¹Doctor-otolaryngologist, otoneurology group, State Institution "Romodanov Neurosurgery Institute, the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

²Candidate of medical sciences, doctor-neurological surgeon, Department of spinal cord pathology, "Romodanov Neurosurgery Institute, the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Address for correspondence:

Levchenyuk Sofia

E-mail: mdslevchenyuk@gmail.com

Abstract: although the pathology of Chiari malformation is extensively studied, many questions have not yet been solved. In particular, the clinical manifestations of this pathology have not been studied in detail entailing the lack of the unified approach for the optimal complex of the diagnostic workup and the selection of the optimal surgical intervention. These questions remain the point of discussion in the scientific literature. The present study is based on the retrospective analysis of the diagnostic findings and treatment outcomes of 59 patients – 24 males (40.7 %) and 35 females (59.3 %) – treated in the Department of spinal cord pathology of the State Institution "Romodanov Neurosurgery Institute, the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" in 2010-2020. The age of the patients ranged from 16 to 50 years (36.9 ± 3.7 on the average). All patients were examined according to the conventional standards allowing for the assessment of the pre- and postoperative disease course. The following surgical interventions were provided: bone decompression for the inferior parts of the cerebellum at the upper cervical level; the recovery of the CSF flow at the region of craniovertebral junction; the expansion of the space in the fossa cranii posterior and/or craniovertebral junction. The data were processed and analyzed with the aid of STATISTICA 13 software. The quantitative variables were compared by non-parametric methods. The aim of the study was to analyze the preoperative and early postoperative clinico-otoneurological status in patients with Chiari malformation and syringomyelia. The clinical aspects of the disease were evaluated. Most clinical signs and symptoms in patients with Chiari malformation were associated with otolaryngological disturbances (hearing impairment, tinnitus, hoarseness, vertigo, etc.) and cerebellar signs (ataxia, nystagmus). Taking into account non-specific signs and symptoms of the disease, the otoneurological evaluation in these patients is undoubtedly of high importance for the preoperative differential diagnosis as well as the postoperative assessment of treatment outcome. The further study of the problem will allow us to timely diagnose Chiari malformation, to predict the course of the disease and the risk of the possible complications providing the clinicians with important information for decision-making on the optimal treatment strategy. The clinical and instrumental otoneurological examination is an important component of the systemic assessment of the clinical-and-functional status of patients with syringomyelia caused by Chiari malformation that allows for objectifying the dynamics of the otoneurological aspects of the disease in the course of the treatment.

Keywords: [Arnold-Chiari Malformation](#), [syringomyelia](#), [headache](#), [hearing](#), [vertigo](#), [tinnitus](#).

Introduction

Chiari malformation (CM) is an impaired development of the central nervous system representing the heterogeneous group of the diseases varying by their clinical-and-anatomical features. CM is characterized by a downward displacement of cerebellar tonsils or vermis (and sometimes the brain stem and the fourth ventricle) through the foramen magnum (FM). CM can be associated with hydrocephalus, spina bifida, syringomyelia, curvature of the spine (kyphosis and scoliosis) and tethered cord syndrome (Yang, C., Deng, X., Yang, J., Xu, Y., 2019). Prior to the widespread adoption of MRI, CM was considered as a rare pathology. In particular, this was due to the polymorphism of the neurological symptoms and the difficulties with the instrumental diagnosing. At present, the incidence of this pathology is 3.3-8.2 per 100 thousands persons (Soleman, J., Roth, J., Constantini, S., 2019).

The clinical pattern of the disease depends largely on the age at the onset, the concomitant pathology and the presence of syringomyelia. Although the CM pathology is extensively studied, many questions have not yet been solved. In particular, the clinical manifestations of this pathology have not been studied in detail entailing the lack of the unified approach for the optimal complex of the diagnostic workup and the selection of the optimal surgical intervention. These questions remain the point of discussion in the scientific literature. (Lin, W. et al., 2018; Jiang E. et al., 2018; Khalsa, S. et al., 2018). These factors indicate the expedience of the present study.

Aim

The aim of the study was to analyze the preoperative and early postoperative clinico-otoneurological status in patients with CM and syringomyelia.

Materials and methods

The study is based on the retrospective analysis of the diagnostic findings and treatment outcomes of 59 patients with their disease codified as Q07.0 according to the International Disease Classification 10 (WHO 2007). The patients were treated in the Department of spinal cord pathology of the State Institution "Romodanov Neurosurgery Institute, the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" in 2010-2020.

The standard demographic data of the patients (age, sex) as well the information of case history (duration of the illness, time and sequence of the symptoms, the features of the prehospital disease course) were collected prior to the surgery.

The general clinical, laboratory and clinico-neurological examinations were provided with the aim of the assessment of the peculiar features of the disease course.

The complex clinical-and-instrumental otoneurological examination and the assessment of the neurological status was performed prior to the surgery and within 4-10 days following surgery (depending on the severity of state and the consciousness level of the patient). This examination comprised the assessment of the complaints, the standard otolaryngological inspection (anterior and posterior rhinoscopy, otoscopy, oropharyngoscopy), the qualitative assessment of the innervations by the cranial nerves (CN) (I, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII), and the assessment of the function of auditory and vestibular analyzers.

For the audiometry, the serial audiometer MA-51 (Germany) was used in compliance with the requirements of the standards.

MRI of the brain with the extension to the craniovertebral site of C2 vertebra was obtained on 1.5 T high-field MRI unit. The MRI protocol comprised the sequences with contrast enhancement using intravenous paramagnetic contrast agent. Based on MRI findings, the volumes of the posterior cranial fossa (PCF) and the syringomyelia cysts were measured and the extent of the dislocation of the cerebellar tonsils through FM was assessed. These volumes were evaluated based on the analysis of the MR tomograms of PCF, cervical and thoracic divisions of the backbone.

The surgical treatment was aimed at PCF decompression. The following surgical interventions were provided: bone decompression for the inferior parts of the cerebellum at the upper cervical level; the recovery of the CSF flow at the region of craniovertebral junction; the expansion of the space in the PCF and/or craniovertebral junction. Under general anesthesia, a piece of the occipital bone was removed with the back of the cervical vertebrae 1 and/or 2 to the point where the cerebellar tonsils end. The great occipital foramen

was widened relieving the compression of the brain stem, the spinal cord, and cerebellar tonsils.

All patients were discharged in satisfactory condition for the outpatient follow-up at their places of residence.

The data were processed with the aid of STATISTICA 13 (StatSoft Inc., USA, license No. JPZ804I382130ARCN10-J) and SPSS 17.0 (IBM, USA). Taking into account a small sample size, non-parametric methods were used for comparing the quantitative data. The data are presented as median and interquartile interval (Me (Q25; Q75)). The differences between independent groups were compared by Mann–Whitney test. The strengths of association between variables was assessed by Spearman's correlation. The results were considered statistically significant at $p < 0.05$.

All patients provided the informed consent in written for the participation in the study according to the Declaration of Helsinki by the World Medical Association on the ethical principles for medical research involving human subjects (1964–2008), Directive 2001/20/EC on the conduct of clinical trials on human subjects, and the Order by the Ministry of Health of Ukraine No. 690 of 23.09.2009 with the amendments.

Results and Discussion

The group under study comprised 59 patients. Among them 48 (81.4 %) patients had syringomyelia syndrome; 11 (18.6 %) patients were without syringomyelia. There were 24 (40.7%) male patients and 35 (59.3 %) female patients. The age of the patients ranged from 16 to 50 years (on average 36.9 ± 3.7 years). The mean age of male and female patients did not differ significantly ($p > 0.05$).

The clinical pattern of CM and syringomyelia was characterized by the symptoms of the damage of central and peripheral nervous system, the dysfunction of the visceral organs, vegetative-trophic, vegetative-vascular, and muscular-fascial disorders. Such variety of the symptoms could be explained by the damage of spinal cord that provides the connection between the central nervous system and effector organs. Furthermore, the radices of the spinal cord are directly connected with specific body areas. This pathology is also associated with the impairment of the exteroceptive, interoceptive, and proprioceptive functions. Table 1 demonstrates the pre- and postoperative distribution of the clinical symptoms in the patients under study.

Table 1. The pre- and postoperative frequency of clinical symptoms

Clinical symptom	Preoperative		Postoperative	
	abs. number	%	abs. number	%
Headache in cervico-occipital area	48	81.4	19	32.2
Unilateral tinnitus aurium	6	10.2	2	3.4
Bilateral tinnitus aurium	11	18.6	8	13.6
Bilateral asymmetrical sensorineural hearing loss	5	8.5	4	6.8
Bilateral symmetrical sensorineural hearing loss	12	20.3	12	20.3
Unilateral sensorineural hearing loss	4	6.8	2	3.4
Objective (rotary) vertigo	3	5.1	1	1.7
Subjective (nonrotary) vertigo	26	44.1	12	20.3
Nystagmus	28	47.5	14	23.7
Facial hypesthesia (paresthesia)	14	23.7	11	18.6
Dysfunction of caudal CNs	13	22	10	16.9
Statocoordinatory impairment	49	83.1	29	49.2
Conductive sensory disorders	36	61	24	40.7

Preoperatively, 48 (81.4 %) patients complained of the headache in cervico-occipital area of varying intensity. The headache became more intensive after coughing, laughing, or straining (Valsalva maneuver). Such headache was caused by the compression and the involvement of dura mater and upper cervical spinal radices to the adhesive process. Only 11 (18.6 %) patients did not complain of the headache (even episodically). Hypertensive-hydrocephalic syndrome was diagnosed in 9 (15.3 %) patients in combination with the internal hydrocephaly confirmed by MRI visualization.

The impaired coordination ranks the second among the symptoms in patients with CM. In our group, the impaired coordination was diagnosed in 49 (83.1 %) patients. These impairments were not severe manifesting predominantly as staggering as well as Romberg position and intentional tremor in coordination tests. No severe manifestations of the cerebellar impairment such as the scanning speech or the decreased muscle tone due to cerebellar dysfunction were observed. Among subjective disorders in CM, the subjective vertigo is considered as the classic. Such complaints were found in 26 (44.1 %) patients. The isolated attacks of the objective (rotary) vertigo were evident in 3 (5.1 %) patients.

Nystagmus is the most frequent eye movement deficit in CM. The patients with Chiari malformation present with various types of nystagmus; each type has unique pathophysiology and central correlate. The orientation of the eye-in-orbit determines the intensity of nystagmus (Ghasia, F. F., Gulati, D., Westbrook, E. L., & Shaikh, A. G., 2014). In 28 (47.5 %) patients, the central positional nystagmus without latent period and with duration exceeding 1 minute and the alternate direction was diagnosed. More often, the nystagmus in patients was vertical and stable and characterized by the downward direction in the null position. This nystagmus intensified when the eyes displaced eccentrically or with the inclined head. Sometimes the rotatory component was present with combination of the visual and vestibular ataxia with near fall forward or backward as well as the deficit of the vertical slow consecutive movements. We believe that such symptoms are due to the compression of the

stem structures and the inflow blood vessels and/or the impairment of the central vestibular-ocular reflex. The similar point of view is also argued elsewhere.

Gaze-evoked nystagmus, a common sign of cerebellar dysfunction, could then be interpreted as a disorder in a neural network that mathematically integrates a velocity (move) command into a position (holding) command (Shadmehr R., 2017). We also observed the association between the manifestations of nystagmus with the functional load: inclination of the head, Valsalva maneuver, etc.

The sensorineural hearing loss of varying grades were diagnosed in 21 (35.6 %) patients < unilateral – in 4 (6.8 %) patients, bilateral symmetrical – in 12 (20.3 %) patients, and bilateral asymmetrical – in 5 (8.5 %) patients. No cases of the conductive and mixed hearing loss were revealed. In all cases, the audiometric curves were of the descending type. The unilateral tinnitus aurium (on the side of the lesion) was evident in 6 (10.2 %) patients, the bilateral – in 11 (18.6 %) patients.

No cases of the facial nerve damage were found. Facial paresthesia was observed in 14 (23.7 %) patients due to the damage of the substantia gelatinosa of the superior cervical spinal segments and the sensory nucleus of the spinal trigeminal tract. In 13 (22 %) patients, the damage of the caudal CNs (IX, X, XI, XII) was diagnosed. In these patients, dysphagia was diagnosed more often, sometimes in combination with dysphonia and dysarthria. The taste was not impaired. The conductive sensory disorders were more pronounced when large syringomyelia cysts were present – in 36 (61 %) patients. The impairments of the pelvic organs were not evident.

The early postoperative clinical-and-otoneurological findings are presented in Table 1. The frequency of headache, statocoordinatory and vestibular-ocular-motor impairments dropped drastically as compared to preoperative data. The regression of the headache was evident in 29 (49.2 %) patients with accompanying decrease in its intensity. The complete regression of the statocoordinatory impairments was registered in 30 (50.8 %) patients. The improvement in the category of conduction sensation disorders was

also evident. While the number of patients with the impaired CN function remains practically the same, the grade of the impairments decreased.

The morphometric indices of the PCF volumes and the sizes of siringomyelia cysts calculated based on MRI data are given in Table 2. The preoperative extent of dislocation of the cerebellar tonsils ranged from 1.0 mm to 29.0 mm (mean 12.1 mm, the standard deviation 6.29). After the surgery, the cerebellar tonsils were located above the level of the great occipital foramen in all patients.

According to the literature (*De Vlieger, J., Dejaegher, J., & Van Calenbergh, F., 2019*) the morphometric indices that characterize the base of the skull and the axial dimensions of the brainstem and cerebellum in patients with CM point to the decreased size of the corresponding bone structures and the disproportion between the volume of the neural structures and the capacity of the PCF to fit them in.

We have analyzed the correlation between the PCF volume, the extent of the descent of cerebellar tonsils, the duration of the disease, the volume of the siringomyelia cyst and the severity of statocoordinatory and conductive sensory disorders, the headache and the impairment of CN function prior to the surgery and after surgery.

The impairment of the caudal CN function correlated with PCF volume (the smaller PCF – the more pronounced bulbar syndrome: $R = 0.62$) and with the preoperative extent of the descent of cerebellar tonsils ($R = -0.65$). Correlation with other neurological impairments was less strong.

The statocoordinatory disorders also correlated with PCF volume (the smaller PCF – the more pronounced impairment of the coordination: $R = 0.76$) and with the preoperative extent of the descent of cerebellar tonsils ($R = -0.67$).

Correlation with other neurological impairments was less strong.

The correlation was also shown between the headache intensity and the decreased PCF volume as well as larger extent of the descent of cerebellar tonsils.

The motor impairments correlate neither with PCF volume nor with extent of the descent of cerebellar tonsils. Instead, they correlated with the volume of the siringomyelia cyst ($R = 0.89$) and less strongly with other neurological impairments. The conductive impairments of the surface sensitivity correlated only with the volume of the siringomyelia cyst ($R = -0.83$).

The small sample size in our study seems to limit the statistical capabilities. As a result, we could not be able to assess all factors affecting the outcome of the surgical treatment. In future studies, we are going to extend the follow-up period and to assess the clinical-and-otoneurological status depending of the patient's age, the time of symptoms onset, the pattern and the extent of the dysfunctions. The present study demonstrated that most of the clinical signs and symptoms in patients with CM are associated with otolaryngological disturbances (hearing impairment, tinnitus, hoarseness, vertigo, etc.) and cerebellar signs (ataxia, nystagmus). Taking into account non-specific signs and symptoms of the disease, the otoneurological evaluation in these patients is undoubtedly of high importance for the preoperative differential diagnosis as well as the postoperative assessment of treatment outcome. The further study of the problem will allow us to timely diagnose CM, to predict the course of the disease and the risk of the possible complications providing the clinicians with important information for decision-making on the optimal treatment strategy.

Table 2. Pre- and postoperative morphometric indices of the PCF volumes and the sizes of siringomyelia cysts

Index	PCF volumes (cm ³)			Cyst volume (cm ³)		
	range	mean	standard deviation	range	mean	standard deviation
Prior to surgery	110-218	157.95	19.136	251-9844	3755.45	2986.970
A week after surgery	125-228	170.960	18.006	157-8949	2743.242	2226.117

Conclusions

1. Most of the clinical signs and symptoms in patients with CM are associated with otolaryngological disturbances (hearing impairment, tinnitus, hoarseness, vertigo, etc.).
2. Clinical-and-instrumental otoneurological examination is an important component of the systemic assessment of the clinical-and-functional status of patients with CV and syringomyelia that allows for objectifying the dynamics of the otoneurological aspects of the disease in the course of the treatment.
3. The aim of the surgical intervention in CM should be aimed at the decompression of the inferior parts of the cerebellum, the recovery of the CSF flow at the region of craniovertebral junction, and the expansion of the space in the fossa cranii posterior and/or craniovertebral junction.

Acknowledgment

The authors acknowledge the Academician of the NAMS of Ukraine Yevhenii Heorhiiiovych Pedachenko for his longstanding support and supervising.

Financing

This study has not been supported by the external funding.

Conflict of interests

The authors have no conflict of interests to declare.

Consent to publication

All authors read the text of the manuscript and agreed with its publication.

ORCID ID and author contribution

(A, B, D, E, F) Sofia Levchenyuk
[0000-0003-0830-1169](https://orcid.org/0000-0003-0830-1169) (A, B, C, D, E, F) Yurii Derkach

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

- De Vlieger, J., Dejaegher, J., & Van Calenbergh, F. (2019). Posterior fossa decompression for Chiari malformation type I: clinical and radiological presentation, outcome and complications in a retrospective series of 105 procedures. *Acta Neurologica Belgica*, 119(2), 245–252. <https://doi.org/10.1007/s13760-019-01086-7>
- Ghasia, F. F., Gulati, D., Westbrook, E. L., & Shaikh, A. G. (2014). Viewing condition dependence of the gaze-evoked nystagmus in Arnold Chiari type 1 malformation. *Journal of the neurological sciences*, 339(1-2), 134–139. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2014.01.045>
- Jiang, E., Sha, S., Yuan, X., Zhu, W., Jiang, J., Ni, H., Liu, Z., Qiu, Y., & Zhu, Z. (2018). Comparison of Clinical and Radiographic Outcomes for Posterior Fossa Decompression with and without Duraplasty for Treatment of Pediatric Chiari I Malformation: A Prospective Study. *World neurosurgery*, 110, e465–e472. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.11.007>
- Khalsa, S. S. S., Geh, N., Martin, B. A., Allen, P. A., Strahle, J., Loth, F., Habtzghi, D., Urbizu Serrano, A., McQuaide, D., Garton, H. J. L., Muraszko, K. M., & Maher, C. O. (2018). Morphometric and volumetric comparison of 102 children with symptomatic and asymptomatic Chiari malformation Type I. *Journal of neurosurgery. Pediatrics*, 21(1), 65–71. <https://doi.org/10.3171/2017.8.PEDS17345>
- Leon, T. J., Kuhn, E. N., Arynchyna, A. A., Smith, B. P., Tubbs, R. S., Johnston, J. M., Blount, J. P., Rozzelle, C. J., Oakes, W. J., & Rocque, B. G. (2019). Patients with "benign" Chiari I malformations require surgical decompression at a low rate. *Journal of neurosurgery. Pediatrics*, 23(4), 498–506. <https://doi.org/10.3171/2018.10.PEDS18407>
- Lin, W., Duan, G., Xie, J., Shao, J., Wang, Z., & Jiao, B. (2018). Comparison of Results Between Posterior Fossa Decompression with and without Duraplasty for the Surgical Treatment of Chiari Malformation Type I: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World neurosurgery*, 110, 460–474.e5. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.10.161>
- Shadmehr R. (2017). Distinct neural circuits for control of movement vs. holding still. *Journal of neurophysiology*, 117(4), 1431–1460. <https://doi.org/10.1152/jn.00840.2016>
- Soleman, J., Roth, J., & Constantini, S. (2019). Syringo-subarachnoid shunt: how I do it. *Acta neurochirurgica*, 161(2), 367–370. <https://doi.org/10.1007/s00701-019-03810-x>
- Yang, C., Deng, X., Yang, J., & Xu, Y. (2019). Shunt dependency syndrome and acquired Chiari malformation secondary to cerebrospinal fluid diversion procedures: a 9-year longitudinal observation. *Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*, 35(4), 707–711. <https://doi.org/10.1007/s00381-018-4014-4>

Клініко-отоневрологічне оцінювання результатів хірургічного лікування мальформації Кіарі та сирингомієлії в ранньому післяопераційному періоді

Левченко Софія¹, Деркач Юрій²

¹Лікар-отоларинголог групи отоневрології державної установи «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова Національної академії медичних наук України»

²Канд. мед. наук, лікар-нейрохірург відділення патології спинного мозку державної установи «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова Національної академії медичних наук України»

Address for correspondence:

Levchenyuk Sofia

E-mail: mdslevchenyuk@gmail.com

Анотація: *попри тривале вивчення патології мальформації Кіарі, багато питань її дотепер залишаються невирішеними, зокрема недостатня вивченість клінічних проявів даної патології та відсутність єдиного підходу до оптимального комплексу діагностичних заходів і вибір оптимального хірургічного втручання залишається предметом дискусій у науковій літературі. Дослідження ґрунтується на ретроперспективному аналізі результатів обстеження та лікування 59 пацієнтів, які знаходились на лікуванні у відділенні патології спинного мозку державної установи «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України» з 2010 по 2020 рр. З них чоловіків було 24 (40, 7%), жінок – 35 (59,3%). Середній вік пацієнтів складав від 16 до 50 років (в середньому 36,9±3,7 років). Всі пацієнти обстежені відповідно існуючим стандартам, з метою оцінки особливостей перебігу захворювання до- та після операції. Застосовано методи хірургічного лікування: кісткова декомпресія нижніх відділів мозочка, верхньошийного рівня; відновлення лікворотоку в області краніовертебрального переходу; збільшення загального обсягу задньої черепної ямки та \ або КВП. Обробку та аналіз даних проводили за допомогою програми STATISTICA 13, порівняння за кількісними ознаками здійснювали з застосуванням непараметричних методів. Метою дослідження був аналіз клініко-отоневрологічного статусу пацієнтів з МК та сирингомієлією до оперативного втручання та в ранньому післяопераційному періоді. Визначались особливості клінічної картини, більшість клінічних ознак і симптомів МК, пов'язані з отоларингологічними порушеннями (порушення слуху, шум у вухах, охриплість голосу, запаморочення тощо); з мозочковими порушеннями (атаксія, ністагм). Через неспецифічні ознаки і симптоми захворювання отоневрологічна оцінка цих пацієнтів, безсумнівно, важлива для диференційної діагностики на доопераційному етапі та післяопераційних результатів хірургічного лікування. Подальше вивчення цієї проблеми суттєво підвищить можливість своєчасно діагностувати МК й спрогнозувати подальший перебіг захворювання, а також передбачити ризик імовірних ускладнень, отримати важливу інформацію для вибору оптимальної тактики лікування. Клініко-інструментальне отоневрологічне дослідження, важлива складова, системного оцінювання клініко-функціонального статусу пацієнта з сирингомієлією викликаною МК, що дозволяє об'єктивізувати динаміку отоневрологічної картини захворювання в процесі лікування.*

Ключові слова: Мальформація Кіарі, сирингомієлія, головний біль, слух, запаморочення, шум у вухах.



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

This article is an **open access** article distributed under the terms

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

UDC: 616.65-006.03-089.168-085:615.33**[https://doi.org/10.32345/USMYJ.3\(141\).2023.36-43](https://doi.org/10.32345/USMYJ.3(141).2023.36-43)**

Received: April 03, 2022

Accepted: June 25, 2023

Comparative evaluation of the results of antibiotic prophylaxis of early postoperative complications of transurethral resection of the prostate in patients with benign prostatic hyperplasia

Vlasyk Marharyta¹, Nikitin Oleg¹, Nasheda Serhiy², Samchuk Pavlo¹¹Urology department, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine²Department of Surgery, International European University, Kyiv, Ukraine**Address for correspondence:**

Vlasyk Marharyta

E-mail: ritavlaasyk@gmail.com

Abstract: in Ukraine in 2021, the incidence of benign prostatic hyperplasia (BPH) was 321.6 per 100,000 population. Almost 17,000 operations on prostate gland have been performed, a significant proportion of which are transurethral resection (TURP). It has been proven that the most frequent early complications after surgical interventions on the prostate gland are the development of an acute inflammatory process in the genitourinary organs, bleeding from the area of there removed hyperplastic tissue of the prostate gland. Inflammatory diseases of the urogenital tract in men are characterized by a variety of etiological agents, the presence of mixed infections, and the growing importance of pathogens of sexually transmitted diseases. To improve the results of TURP in patients with BPH complicated by acute urinary retention by optimizing antibacterial prophylaxis of postoperative complications in the early postoperative period. The study is based on the results of the analysis of surgical treatment of 179 patients with BPH complicated by acute urinary retention who underwent TURP. The age of the patients varied from 51 to 84 years, the average age was 64.9±5.1 years. Patients were divided into two groups: Group I – 85 operated patients who were prescribed ceftriaxone (1.0 parenterally once a day) in the early postoperative period; Group II – 94 patients, in the early postoperative period got levofloxacin (500 mg IV for 3-5 days with subsequent transition to oral administration, once a day). The analysis of the obtained data established that in the early postoperative period 43 (24.1%) patients had complications. The most frequent complication was long-term macrohematuria, which was observed in 23 (12.9%) patients. Exacerbation of chronic pyelonephritis occurred in 13 (7.3%) operated patients, acute urethritis developed in 7 (3.9%) patients, acute orchiepididymitis was observed in 9 (5.0%) patients. The over all frequency of complications in patients with BPH who received levofloxacin in the early postoperative period was statistically significantly lower than in patients who were prescribed ceftriaxone. In particular, the use of levofloxacin in patients of the II group, with the aim of antibiotic prophylaxis of postoperative complications after TURP, made it possible to reduce the frequency of the latter by 60% (1.6 times), in relation to the patients of the I group. The use of levofloxacin for the prevention of early postoperative complications after TURP in patients with BPH complicated by acute urinary retention improves the results of surgical treatment by reducing the frequency of complications in the postoperative period by 60%.

Keywords: [antibiotic prophylaxis](#), [benign prostatic hyperplasia](#), [postoperative complications](#), [prostate](#), [transurethral resection of prostate](#).

Introduction

In recent decades, in connection with the rapid development of the latest technologies, there has been an active introduction of new and improvement of already existing methods of diagnosis and treatment in modern medicine and in urology in particular. As a result, there is a demographic trend of population growth at the expense of people of older age groups, the rate of which significantly exceeds the growth of the population as a whole. This fact leads to an increase in the medical and social importance of a number of common diseases.

Benign prostatic hyperplasia (BPH) is one of the most common diseases in elderly men. At the age of over 40, BPH is found in 30–40% of men, and its prevalence increases to 70–80% in people over 80 years of age. However, BPH is a purely histological definition and should be distinguished from benign prostatic hyperplasia, which describes an enlarged prostate, and lower urinary tract symptoms (LUTS), which usually lead to medical attention. To date, they are best quantified using validated questionnaires such as the International Prostate Symptom Score (IPSS) or the American Urological Association (AUA) Symptom Score. Urinary tract infections (UTIs) in elderly men are mainly caused by urodynamic changes in the lower urinary tract, such as benign prostatic obstruction and detrusor overactivity or underactivity.

BPH is one of the most common diseases of elderly men, the prevalence of which is progressively increasing. The etiology of the disease remains unexplored.

In Ukraine, as in most European countries, there is a general ageing trend of the population. Thus, according to WHO data, there is a significant increase in the population at the expense of people over 60 years of age, the rate of which significantly exceeds the growth of the population as a whole. In parallel with the increase in the occurrence of BPH, the frequency of the development of SNS (sacral nerve stimulation) also increases with age. The prevalence of moderate/severe SNS (IPSS > 7) is about 20% in the 5th, 30% in the 6th, and 40% in the 8th decade of life. Due to demographic changes, this number will significantly increase to approximately 500,000 in the next twenty years, which also indicates its socio-economic

importance. The high prevalence of BPH in elderly and senile men determines the relevance of diagnosis and treatment of this disease.

It has been established that 40–50% of men aged 50–64 years have certain symptoms caused by BPH. In other countries, this pathology is also widespread. For example, in the USA, the incidence of BPH reaches 34.4 per 1,000 people, and 6.4 million visits to the doctor are registered annually; more than 300,000 surgical interventions are performed with a total cost of more than 2 billion dollars.

In 2021, in Ukraine, the incidence of BPH was 321.6 per 100,000 population. Almost 17,000 prostate operations have been performed; a significant proportion of which is transurethral resection of the prostate (TURP).

Improvement of surgical methods of treatment and careful selection of patients with determination of the optimal ways of intervention, unfortunately, does not always give the expected result, and does not allow avoiding complications in the postoperative period. The frequency of complications that aggravate the course of the disease, especially in connection with the operative treatment of patients, remains high, despite the long-standing, multifaceted and large-scale prevention of their development. It is known that the most frequent early complications during surgical interventions for BPH are the development of an acute inflammatory process in the genitourinary organs, bleeding from the "bed" of removed hyperplastic prostate tissue.

It has been proven that the development of early postoperative complications after surgical treatment of BPH is most often associated with the presence of a chronic urinary infection. The frequency of chronic prostatitis with BPH, according to the results of the study of intraoperatively removed prostate tissue, is 70–100%. Infectious-inflammatory diseases of the urogenital tract in men are characterized by a variety of etiological agents, the presence of mixed infections, and the growing importance of pathogens of sexually transmitted diseases (STDs).

The results of research are of interest, according to which 55% of men and 70% of women over the age of 60 have laboratory markers of sexually transmitted diseases pathogens, both transferred in the past.

Observations of a chronic inflammatory process, which is accompanied by histological changes of BPH in samples of removed adenomatous tissue, led to the suspicion that inflammation plays a role in the development of BPH, as well as, lower urinary tract symptoms. Local inflammation can be triggered by a viral or bacterial infection, leading to the secretion of cytokines, chemokines, and growth factors involved in the inflammatory response with subsequent growth of prostate epithelial and stromal cells. It has been suggested that the inflammatory response is continued by the release of prostate autoantigens after tissue damage, leading to sensitization of the immune system and initiation of autoimmune reactions.

Prostate stromal cells, which activate CD4+ lymphocytes and proinflammatory cytokines and chemokines such as interleukin-8 of stromal origin, are significant factors in this process [9]. Prostatitis is associated with overall clinical progression, and an increased risk of urinary retention and the need for surgical intervention. In addition, a positive association between high plasma C-reactive protein levels and the development of moderate and severe lower urinary tract symptoms has been reported.

It was also established that every second patient with BPH requiring surgical treatment is infected with one or another STD pathogen, and half of the infected patients have a mixed infection. The chronic inflammatory process in the prostate gland and urethra in patients with BPH is significantly more often caused by STD pathogens (61%) compared to opportunistic pathogens (42%). The presence of a chronic inflammatory process in the prostate gland and/or urethra reliably increases the manifestations of LUTS in patients of this group.

It is known that in BPH patients infected with STD pathogens, the frequency of early postoperative complications from the genitourinary organs is almost three times higher than in uninfected patients, namely: infectious and inflammatory complications occur 2.5 times, and long-term or profuse macrohematuria – 4 times more often.

Despite the fact that recently, conservative methods of treatment of BPH are becoming more and more popular, the surgical method remains the main one.

The era of surgical treatment of this category of patients was opened in the 19th century by the method of open enucleation of prostate adenoma.

Electrosurgery in urological practice was first used in the 19th century by E. Bottini, who used a galvano-caustic battery to destroy prostate tissue. Modern TURP was first described by M. Stern in 1926.

Nowadays, there are many surgical methods of treating patients with BPH, both invasive (prostatectomy) and minimally invasive (laser vaporization, transurethral resection of the prostate gland, laparoscopic prostatectomy), methods of electrophysical and temperature exposure, stenting.

Postoperative results of treatment of patients with BPH: terms of inpatient and outpatient periods, number and complexity of postoperative complications, terms of patient rehabilitation, postoperative mortality, largely depend on the choice of surgical method of operative treatment.

All over the world, TURP is recognized as the gold standard for surgical treatment of BPH. While TURP is mainly used for small to medium prostate volumes (up to 80 ml), large hyperplasia is removed through open surgery. However, transvesical and extralobular prostatectomies are used less frequently nowadays, as transurethral resection methods are becoming more and more common.

Antibiotic prophylaxis of postoperative complications in modern surgery and urology is an almost mandatory element of patient treatment. During any operation, even with perfect observance of all the rules of asepsis and antiseptics, by the end of the operation, in 80-90% of cases, microorganisms enter the wound. Even catheterization of the urinary bladder in 40-60% leads to cross-insemination of the urinary tract.

The goal of antibiotic prophylaxis is to create such a concentration of the drug in blood and tissues that stops the infectious process in the initial phase of development, or minimizes the development of infectious complications in the postoperative period. No less important for the antibiotic prophylaxis of complications is the choice of an effective drug.

Aim

To improve the results of TURP in patients with BPH complicated by acute urinary

retention by optimizing antibacterial prophylaxis of postoperative complications in the early postoperative period.

Materials and methods

The study is based on the results of the analysis of the surgical treatment of 179 patients with BPH complicated by acute urinary retention who underwent TURP. The age of the patients varied from 51 to 84 years, the average age was 64.9 ± 5.1 years.

The urological comprehensive examination in the preoperative period of all patients was carried out under the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 135 dated 04.03.2009 "On the approval of the clinical protocol for providing medical care to patients with benign prostatic hyperplasia".

To characterize the course of the early postoperative period in patients, the following complications were taken into account: exacerbation of chronic pyelonephritis, acute urethritis, acute orchiepididymitis, and long-term macrohematuria.

Patients were divided into two groups:

Group I – 85 operated patients that were prescribed ceftriaxone (1.0 parenterally once a day) in the early postoperative period;

Group II – 94 patients, in the early postoperative period, received levofloxacin (500 mg IV drip for 3-5 days with subsequent transition to oral medication, once a day), antibacterial therapy is prescribed according to protocol recommendations for users of lower urinary tract infection.

The probability of differences was assessed using the Student's t-test. The difference between the compared values was considered probable at $p < 0.05$.

Results and discussion

The analysis of the obtained data established that in the early postoperative period 43 (24.1%) patients had complications. 34 (19.0%) operated patients developed one complication, and 9 (5.1%) operated patients had 2 complications.

The structure of postoperative complications is presented in fig. 1.

The most frequent complication was long-term macrohematuria, which was observed in 23 (12.9%) patients. Exacerbation of chronic pyelonephritis occurred in 13 (7.3%) operated

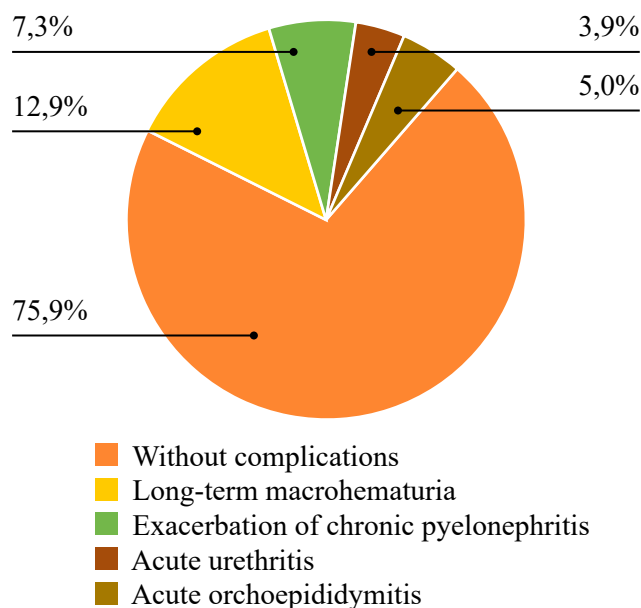


Fig. 1. The structure of early postoperative complications in patients with BPH after TURP

patients, acute urethritis developed in 7 (3.9%) patients, and acute orchiepididymitis was observed in 9 (5.0%) patients.

Depending on the antibacterial prophylaxis received, in the early postoperative period, after TURP, the frequency of complications was analyzed.

The frequency of early postoperative complications depending on the antibacterial therapy received.

The data shown in Table 1 indicate that, in general, infectious-inflammatory complications and, primarily, acute urethritis, exacerbation of chronic pyelonephritis, as well as long-term or profuse macrohematuria were observed more often among those who received ceftriaxone, but the difference was not statistically significant, probably due to low overall frequency of complications. But the overall frequency of complications in patients with BPH who received levofloxacin in the early postoperative period was statistically significantly lower than in patients that were prescribed ceftriaxone. In particular, the use of levofloxacin in patients of the II group, with the aim of antibiotic prophylaxis of postoperative complications after TURP, made it possible to reduce the frequency of the latter by 60% (1.6 times), concerning the patients of the I group.

Table 1.

Complications	Number of patients						p
	I group (n=85)			II group (n=94)			
	abs. n	%	±SE	abs.n	%	±SE	
Acute orchiepididymitis	4	4,7	±2,3	5	5,3	±2,3	>0,05
Acute urethritis	5	5,9	±2,6	2	2,1	±1,5	>0,05
Exacerbation of chronic pyelonephritis	8	9,4	±3,2	5	5,3	±4,8	>0,05
All infectious and inflammatory	17	20,0	±4,3	12	12,7	±3,4	>0,05
Prolonged or profuse macrohematuria	14	16,5	±4,0	9	9,6	±3,0	>0,05
Total	31	36,5	±5,2	21	22,3	±4,3	<0,05

Conclusions

The following conclusions can be drawn, taking into account the results of the conducted research.

The frequency of development of complications, in the early postoperative period, after TURP for BPH, complicated by acute urinary retention, largely depends on the use of an effective antibacterial drug.

The appointment of levofloxacin, in order to prevent the development of complications in the early postoperative period, in patients with BPH complicated by acute urinary retention, after TURP, improves the results of surgical treatment by 1.6 times.

Financing

The study was conducted on the basis of the department of urology at the expense of researchers.

Conflict of interest

The authors declare no conflicts of interest.

Consent of publication

Authors have obtained consent for publication of this work from all patients relevant to this manuscript.

ORCID ID and Author contributions

[0009-0009-3962-1246](https://orcid.org/0009-0009-3962-1246) (A, B, C, D) Marharyta Vlasyk

[0000-0002-6563-7008](https://orcid.org/0000-0002-6563-7008) (A, B, C, D, F) Oleg Nikitin

[0000-0002-0617-1885](https://orcid.org/0000-0002-0617-1885) (B, C, D, E) Serhyi Nasheda

[0000-0001-6164-8634](https://orcid.org/0000-0001-6164-8634) (A, B, C, D, E, F) Pavlo Samchuk

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

REFERENCES

- A. L. Lewis, G. J. Young, P. Abrams, et al., “Clinical and patient-reported outcome measures in men referred for consideration of surgery to treat lower urinary tract symptoms: baseline results and diagnostic findings of the urodynamics for prostate surgery trial; randomized evaluation of assessment methods (UPSTREAM)”, *EurUrol- Focus*, 5, pp. 340–50, 2019.
- A. Sebastianelli, M. Gacci, “Current status of the relationship between metabolic syndrome and lower urinary tract symptoms”, *EurUrolFocus*, 4(1), pp. 25–7, 2018 Jan.
- Aiken L.H., Sermeus W., Van den Heede K. et al. (2012). Patient safety, satisfaction, and quality of hospital care: cross sectional surveys of nurses and patients in 12 countries in Europe and the United States. *BMJ*. 20:344 – 347.
- Alanazi A.B., Alshalan A.M., Alanazi O.A. et al. (2017). Epidemiology of senile prostatic enlargement among elderly men in Arar, Kingdom of Saudi Arabia. *Electron Physician*. Sep 25;9(9):5349 – 5353.
- Belov V.Yu., Antonian I.M., Hegliuk O.N., Poliakova N.B. (2016). The quality of life of patients as a result of various methods of treatment of benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 4(79), Pp.115 – 116.
- Bohnen A.M., Groeneveld F.P., Bosch J.L. (2007). Serum prostate-specific antigen as a predictor of prostate volume in the community: the Krimpen study. *European Urology*. 51: 1645 – 52; discussion 52 – 3.
- Bondarenko Yu. M. (2007). Functional complications of the lower urinary tract and their correction during surgical treatment of patients with benign prostatic hyperplasia: Abstract of the dissertation of Candidate of medical sciences.: 14.01.06 / Yu. M. Bondarenko. K., – 19 p.

Carvalho-Dias E., Miranda A., Martinho O., Mota P., Costa A., Nogueira-Silva C., et al. (2017) Nov. Serotonin regulates prostate growth through androgen receptor modulation. *SciRep.* 7(1): 154-28.

E. Carvalho-Dias, A. Miranda, O. Martinho, P. Mota, A. Costa, C. Nogueira-Silva, et al., "Serotonin regulates prostate growth through androgen receptor modulation", *Sci Rep.*, 7(1), 15428, 2017 Nov.

Egan K. B. (2016). The epidemiology of benign prostatic hyperplasia associated with lower urinary tract symptoms: prevalence and incidence rates. *UrolClin North Am*; 43: 289 – 97.

F. Li, L.E. Pascal, J. Zhou, Y. Zhou, K. Wang, A.V. Parwani, et al. "BCL-2 and BCL-XL expression are down-regulated in benign prostatic hyperplasia nodules and not affected by finasteride and/or celecoxib", *Am. J. ClinExp. Urol.*, 6(1), pp.1–10, 2018 Feb.

Gacci M., Corona G., Vignozzi L., et al. (2015). Metabolic syndrome and benign prostatic enlargement: a systematic review and meta-analysis. *BJU Int.* 115: 24-31.

Gravas S. European Association of Urology Guidelines on management of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms (LUTS) – update March 2021.

Gravas S., Cornu J.N., Drake M.J., Gacci M., Gratzke C., Herrmann T.R.W, et al. Limited update March (2018). Management of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms (LUTS). Available from: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-the-Management-of-Non-neurogenic-Male-LUTS-2018-large-text.pdf>.

Gravas S., Samarinas M., Zacharouli K. et al. *World J Urol.* 2019; 37: 539.

Hrytsai V.S. (2010). The influence of infection of the prostate gland with pathogens of different taxonomic origins on the course of the disease and the results of surgical treatment of patients with benign prostatic hyperplasia: Abstract of the dissertation of Candidate of medical sciences. Kyiv.

Kim E.H. The use of 5-alpha reductase inhibitors in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Asian J Urol.* 2018 Jan; 5(1): 28-32. doi: 10.1016/j.ajur.2017.11.005.

Kirby R.S. (2000). The natural history of benign prostatic hyperplasia: what have we learned in the last decade? *Urology*; 56: 3 – 6.

Kuhlmann P.K. Dutasteride Improves Nocturia but Does Not Lead to Better Sleep: Results from the REDUCE Clinical Trial. *J Urol.* 2021 Jun; 205(6):1733-1739. doi: 10.1097/JU.0000000000001640. Epub 2021 Feb 19.

Lewis A.L., Young G.J., Abrams P., et al. (2019). Clinical and patient-reported outcome measures in men referred for consideration of surgery to treat lower urinary tract symptoms: baseline results and diagnostic findings of the urodynamics for prostate surgery trial; randomised evaluation of assessment methods (UPSTREAM). *EurUrolFocus.*; 5: 340–50.

Li F., Pascal L.E., Zhou J., Zhou Y., Wang K., Parwani A.V., et al. (2018) Feb. BCL-2 and BCL-XL expressions are down-regulated in benign prostatic hyperplasia nodules and not affected by finasteride and/or celecoxib. *Am J ClinExpUrol.* 6(1): 1–10.

Martov A.G. (2011). Transurethral galmium enucleation of prostate adenoma /

A.G. Martov, V.A. Maksymov, S.Yu. Yarovoy [et al.] // *Urology.* No. 1. Pp. 38 – 43.

Mavrov G.I., Chinov G.P., Nagornyi O.Ye. (2011). Peculiarities of sexuality and the structure of sexually transmitted infections in people over 60 years old // *Clinical immunology. Allergology. Infectology. Special issue.* No. 1. P. 62 – 67.

Mobley D., Feibus A., Baum N. Benign prostatic hyperplasia and urinary symptoms: Evaluation and treatment. *Postgrad Med* 2015; 127: 301-307. doi:10.1080/00325481.2015.1018799.

N.O. Saidakova, L.M. Startseva, N.G. Kravchuk,

N.O. Saidakova, L.M. Startseva, N.G. Kravchuk, The main indicators of urological care in Ukraine for 2019-2020 (publication notice). Kyiv, 2021. 203 p.

Nickel J.C., Freedland S.J., Castro-Santamaria R., Moreira D. M. (2017) Jul. Chronic prostate inflammation predicts symptom progression in patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain. *J Urol.* 198(1), 122 – 8.

Pasiechnikov S.P. (2014). The course of the postoperative period depending on the detected causative agent of sexually transmitted diseases in patients with benign prostatic hyperplasia / S.P. Pasiechnikov, V.S. Hrytsai, A.S. Hliebov, S.V. Nasheda // *Men's Health.* No. 2. Pp. 75 – 78.

Pasiechnikov S.P. (2015). Comparative analysis of the severity of complications of laser vaporization with the Dornier Medilas Urobeam 940 nm device, transurethral resection of the prostate and transvesical prostatectomy in patients with benign prostatic hyperplasia / S.P. Pasiechnikov, M.D. Diachuk // *Men's Health.* No. 3. Pp. 41 – 44.

Pasiechnikov S.P., Hliebov A.S. (2012). The role of STI pathogens in the development of complications of surgical treatment of patients with benign prostatic hyperplasia // *Medical aspects of men's health.* No. 2 (4). Pp. 29 – 35.

Pasiechnikov S.P., Hrytsai V.S., Hliebov A.S., Nasheda S.V. (2015). Agents of sexually transmitted infections as factors of chronic prostatitis in patients with BPH. *Medical aspects of men's health.* 2(17): Pp.5 – 13.

Pasiechnikov S.P., Hrytsai V.S., Hliebov A.S., Nasheda S.V. (2017). Prevention of complications of transvesical prostatectomy in patients with benign prostatic hyperplasia infected with *Trichomonas vaginalis*. *Experimental and clinical physiology and biochemistry.* 2/1: Pp. 179 – 184.

Patrikieiev A.A. (2005). Medical rehabilitation of patients after transurethral resection of benign prostatic hyperplasia: Abstract of the dissertation of Candidate of medical sciences. St. Petersburg. –19 p.

Pryimak I.A. (2012). The use of a combination of levofloxacin and ornidazole for perioperative antibiotic prophylaxis in gynecological practice / I.A. Prymak, O.V. Martyniuk // Medicine of non-urgent conditions.

Pushkar D.Yu., Bernikov A.N., Khodyreva L.A., Dudareva A.A. (2018). Quality of life in patients with lower urinary tract symptoms after TURP for BPH. Urology. 1: Pp. 53 – 69.

Saidakova N.O., Startseva L.M., Kononova G.Ye., Kravchuk N.G. (2018). The main indicators of urological care in Ukraine for 2016-2017: departmental publication; Ministry of Health of Ukraine; SI “Institute of Urology of the National Academy of Sciences of Ukraine”; SI “Centre of Medical Statistics” of the Ministry of Health of Ukraine. Kyiv: Polium. 216 p.

Saidakova N.O., Startseva L.M., Kravchuk N.G. (2015). Main indicators of urological care in Ukraine for 2019-2020 (departmental publication). Kyiv. – 203.

Sebastianelli A., Gacci M. (2015). Jan. Current status of the relationship between metabolic syndrome and lower urinary tract symptoms. EurUrolFocus. 4(1), 25 – 7.

Serhiienko N.F. (2011). Comparative characteristics of the results of modern operative methods of treatment of patients with prostate adenoma / N.F. Sergienko, O.I. Kudriashov, O.I. Bratchikov [et al.] // Urology. No. 1. Pp. 73 – 78.

Serniak Yu. P. (2012). Comparative evaluation of the results of prostatectomy and transurethral resection of the prostate gland in patients with benign prostatic hyperplasia / Yu.P. Sernyak, M.V. Kryshchtopa, I.D. Kryzhanovskiy // Transport Medicine of Ukraine. No. 2. P. 87 – 91.

Soler R., Andersson K.E., Chancellor M.B., Chapple C.R., de Groat W.C., Drake M.J., et al. (2013) Oct. Future direction in pharmacotherapy for non-neurogenic male lower urinary tract symptoms. EurUrol. 64(4), 610-21.

The main indicators of urological care in Ukraine for 2019-2020 (publication notice). Kyiv, 2021. 203 p.

The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), (2015). ed.: Lower urinary tract symptoms in men: management. London.

Vinarov A.Z. et al. 15-years' survey of safety and efficacy of Serenoa repens extract in benign prostatic hyperplasia patients with risk of progression. Urologia 2019 Feb;86 (1):17-22.

Vozianov O.F., Pasiechnikov S.P., Hrytsai V.S. (2010). The influence of infection with pathogens of different taxonomic origins on the occurrence of early postoperative complications in patients with benign prostatic hyperplasia // Urology. Vol. 14. – 400 p.

Vozianov S.O., Bondarenko Yu.M., Sabadash M.Ye., Klymenko Ya.M., Shuliak O.V. (2014). The course of benign prostatic hyperplasia. Men's Health. 3(50): Pp. 85 – 87.

Vuichoud C., (2015). Loughlin K.R.: Benign prostatic hyperplasia: epidemiology, economics and evaluation. Can J Urol 22: 1 – 6.

Zhou Z. Efficacy and safety of dutasteride compared with finasteride in treating males with benign prostatic hyperplasia: A meta-analysis of randomized controlled trials. Exp Ther Med. 2020 Aug; 20(2): 1566-1574.doi: 10.3892/etm.2020.8851.

Порівняльна оцінка результатів антибіотикопрофілактики ранніх післяопераційних ускладнень трансуретральної резекції передміхурової залози у хворих на доброякісну гіперплазію передміхурової залози

Власик Маргарита¹, Нікітін Олег¹, Нашеда Сергій², Самчук Павло¹

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

²Кафедра хірургії, Міжнародний європейський університет, Київ, Україна

Address for correspondence:

Vlasyk Marharyta

E-mail: ritavlaasyk@gmail.com

Анотація: в Україні у 2021 році захворюваність на доброякісну гіперплазію передміхурової залози (ДГПЗ) становила 321,6 на 100000 населення. Було виконано майже 17000 операцій на передміхуровій залозі, значна частка з яких припадає на трансуретральну резекцію простати

(ТУРП). Доведено, що найбільш частими ранніми ускладненнями при оперативних втручаннях на передміхуровій залозі є розвиток гострого запального процесу в сечостатевих органах, кровотеча з «ложа» вилученої гіперплазованої тканини передміхурової залози. Інфекційно-запальні захворювання уrogenітального тракту у чоловіків характеризуються різноманітністю етіологічних агентів, наявністю змішаних інфекцій та зростаючою значимістю збудників захворювань, що передаються статевим шляхом. Покращити результати ТУРП у хворих на ДГПЗ, ускладнені гострою затримкою сечовипускання, шляхом оптимізації антибактеріальної профілактики післяопераційних ускладнень в ранньому післяопераційному періоді. Дослідження базується на результатах аналізу хірургічного лікування 179 хворих на ДГПЗ, ускладнену гострою затримкою сечовипускання, яким було виконано ТУРП. Вік хворих варіював від 51 до 84 років, середній вік склав $64,9 \pm 5,1$ року. Хворі були розділені на дві групи: I група – 85 прооперованих, яким у ранньому післяопераційному періоді призначався цефтріаксон (1,0 парентерально 1 раз на добу); II група – 94 пацієнти, в ранньому післяопераційному періоді отримували левофлоксацин (500 мг в/в крапельно 3–5 днів з подальшим переходом на пероральний прийом, 1 раз на добу). Аналіз отриманих даних встановив, що в ранньому післяопераційному періоді у 43 (24,1%) пацієнтів виникли ускладнення. Найбільш частим ускладненням була довготривала макрогематурія, яка спостерігалась у 23 (12,9%) хворих. Загострення хронічного пієлонефриту виникло в 13 (7,3%) прооперованих, гострий уретрит розвинувся у 7 (3,9%) пацієнтів, гострий орхіепідидиміт спостерігався в 9 (5,0%) хворих. Загальна частота ускладнень у хворих на ДГПЗ, які в ранньому післяопераційному періоді отримували левофлоксацин була статистично достовірно меншою по відношенню до пацієнтів яким призначався цефтріаксон. Зокрема застосування левофлоксацину, у пацієнтів II групи, з метою антибіотикопрофілактики післяопераційних ускладнень після ТУРП, дозволило на 60% (в 1,6 рази) знизити частоту останніх, по відношенню до хворих I групи. Застосування левофлоксацина з метою профілактики ранніх післяопераційних ускладнень після ТУРП, у пацієнтів на ДГПЗ, ускладнену гострою затримкою сечовипускання, дозволяє покращити результати хірургічного лікування за рахунок зниження на 60% частоти розвитку ускладнень в післяопераційному періоді.

Ключові слова: антибіотикопрофілактика, доброякісна гіперплазія передміхурової залози, післяопераційні ускладнення, простата, трансуретральна резекція простати.



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

This article is an **open access** article distributed under the terms

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

UDC: 616.98:578.834COVID-19]-06-036.8:612.349.8

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.3\(141\).2023.44-53](https://doi.org/10.32345/USMYJ.3(141).2023.44-53)

Received: February 13, 2023

Accepted: July 11, 2023

COVID-19 in patients with metabolic disorders: focus on management

Antonyuk Olena¹, Boiko Nataliia²

¹ Assistant of the Department of Social Medicine and Public Health of the Bogomolets National Medical University, Resident Physician of the Haematology Clinic of the National Military Medical Clinical Centre “Main Military Clinical Hospital”, Kyiv, Ukraine

² Resident Physician of the Therapeutic Clinic of the Military Medical Centre of the Western Region, Lviv, Ukraine

Address for correspondence:

Antonyuk Olena

E-mail: lena.nmu@gmail.com

Abstract: obesity, diabetes mellitus, cardiovascular pathologies, male gender and old age contribute to a significant worsening of the COVID-19 course and were associated with an increased risk of acute kidney injury. The study aims to define the main streams of improvement of health care of COVID-19 in patients with metabolic disorders, focusing on the risk factors, and analysing doctoral attitudes to the problems of obesity with an accent on health promotion. Research methods: systemic approach, medical-statistical, questioning, structural-logical analysis, clinical, laboratory and instrumental methods. We conducted a retrospective analysis of the medical documents of COVID-19 in-patients treated at the National Military Medical Clinical Centre “Main Military Clinical Hospital” (n = 146). There were 2 groups according to the severity of COVID-19 (severe course, n = 37, non-severe – n = 109). We also proposed to participate in questioning a group of doctors who were involved in the treatment of patients with COVID-19. Results. A high prevalence of diabetes and hyperglycemia in patients with a severe course of the coronavirus disease was revealed, which requires risk management both at the individual and population levels. According to the received results, majority of doctors concern on the problems of obesity and propose to take care on the preventive strategies to the patients with non-communicable diseases. Initial assessments of the clinical and laboratory data are extremely important as it could be necessary to achieve compensation of diabetes before onset of COVID-19. Health promotion of decreasing weight, giving up smoking, regular physical activity could be helpful in improvement of individual health. We propose identifying obesity as an important independent risk factor which helps in decision-making on hospitalisation of COVID-19 patients before severe respiratory insufficiency starts. Baseline creatinine should be analysed, as rapid increase serum creatinine could be associated with acute kidney injury and may need urgent renal replacement therapy while in the case of not enough resources could be challengeable and causing poor outcomes.

Keywords: [COVID-19](#), [acute kidney injury](#), [risk management](#), [obesity](#), [precision medicine](#).

Introduction

Obesity, diabetes mellitus, cardiovascular pathologies, male gender and old age contribute to a significant worsening of the COVID-19 course (Cariou et al., Halushko et al., Holman et al., Huang et al., Lim et al., Liu, Richardson et al., 2020, Guarisco & Leonetti, Morys & Dagher, Ng et al., 2021, Cinti & Cinti, Saito et al., Wang et al., 2022). These factors were associated with increased risk of acute kidney injury (AKI) in COVID-19 patients (Menez, 2023).

Aim

The study aims to define the main streams of improvement of health care of COVID-19 in patients with metabolic disorders, focusing on the risk factors, and analysing doctor attitudes to the problems of obesity with an accent on health promotion.

Materials and methods

The medical charts of patients ($n = 146$) undergoing inpatient treatment for COVID-19 at the National Military Medical Clinical Centre “Main Military Clinical Hospital” from 2020 to 2021 were analysed. There were 2 groups according to the severity of COVID-19 (severe course, $n = 37$, non-severe, $n = 109$). We also proposed to participate in questioning a group of doctors who were involved in the treatment of patients with COVID-19. Research methods: systemic approach, medical-statistical, questioning, structural-logical analysis, clinical, laboratory and instrumental methods.

There was carried out an analysis of the data, which included the following indicators: gender, age, complaints on admission, existing comorbidities, COVID-19 severity, maximum grade of respiratory failure, laboratory and instrumental examination data, and treatment outcomes. The data were processed using EZR, Medstat software.

Results

In accordance with the study objective, we conducted a retrospective analysis of the inpatient medical charts of the COVID-19 patients who were treated at the National Military Medical Clinical Centre “Main Military Clinical Hospital”. All patients with COVID-19 were divided into two groups: group I consisted of patients with mild to moderate disease course, group II

comprised patients with severe COVID-19. The inclusion criterion was a verified COVID-19 diagnosis based on clinic-anamnestic, laboratory and instrumental tests, particularly a positive test for SARS-CoV-2 RNA (by PCR) or a rapid test for SARS-CoV-2 antigen.

We compared the prevalence of obesity based on the analysis of body mass index indicated in the initial examination, and analysed laboratory parameters, including glycaemia levels prior to initiating glucocorticoid therapy.

The depersonalised patient data were used in the medical chart analysis. The following parameters were included into the patient data analysis card: gender, age (number of years), biochemical blood analysis results on admission (baseline): creatinine, C-reactive protein; body mass index, existing overweight, obesity, diabetes mellitus (DM), chronic kidney disease (with estimated GFR on admission (eGFR CKD-EPI), the maximum creatinine level ($\mu\text{mol/L}$), the minimum estimated GFR (eGFR CKD-EPI), creatinine elevation and baseline eGFR decrease by 50% or more (acute kidney injury), the severity of COVID-19 (severe, non-severe course).

The prevalence of glycaemic abnormalities related to COVID-19 severity is presented in Table 1.

The results of laboratory tests in the groups were analysed as well (Table 2).

In our previous study (Gruzieva & Antonyuk, 2023) we reported high incidence of AKI in a group with poor outcomes reaching 46.3 % (CI 95% 31–62%), $p < 0.001$ and suggested to protect susceptible groups at high risk of severe COVID-19 as it had “strategic importance in preventing high mortality rates in population regardless of age”.

We performed questioning among doctors who were involved in medical care during pandemic and treated patients both in the hospital and out patiently ($n = 31$; 11 males and 20 females). Age structure of responders on the time of COVID-19 pandemics (2020-2022) is presented below (Fig. 1) and represents all age groups with slight shift to the younger groups. It was due to severe challenges for doctors according to their individual health risks and larger involvement of older

Table 1. Prevalence of glycaemic disorders in the study groups

Clinical and laboratory data	Control group I (n = 109)	Study group II (n = 37)	Wilcoxon rank sum test
Age, years Me (QI – QIII)	39 (21-49)	79 (67-83)	p < 0.001*
BMI, kg/m ² Me (QI – QIII)	25.1 (22.65-29.31)	27.75 (25.53-32.98)	p < 0.001*
Glucose, mmol/L Me (QI – QIII)	5.18 (4.7-5.94)	7.17 (5.9-8.76)	p < 0.001*
Glucose more than 6 mmol/L, % (CI 95%)	18.3 (11.6-26.2)	73 (57.2-86.2)	p < 0.001*
Glucose more than 7 mmol/L, % (CI 95%)	12.8 (7.2-19.8)	56.8 (40.2-72.6)	p < 0.001*
Glucose more than 8 mmol/L, % (CI 95%)	5.5 (2-10.6)	35.1 (20.3-51.6)	p < 0.001*
BMI more than 25 kg/m ² , % (CI 95%)	51.5 (41.7-61.3) N = 101	89.2 (76.9-97.2) N = 37	p < 0.001*
Obesity, % (CI 95%)	19.8 (12.6-28.2) N = 101	40.5 (25-57.1) N = 37	p = 0.031*

Note: * – p < 0.05 statistically significant difference between groups

Table 2. Laboratory parameters in the groups

Clinical and laboratory data	Control group I (n = 109)	Study group II (n = 37)	Wilcoxon rank sum test
Creatinine, μmol/L Me (QI – QIII)	82.85 (73.9-95.4)	103.5 (87.6-128.5) N = 37	p < 0.001*
Maximum creatinine level, μmol/L Me (QI – QIII)	82.85 (73.9-95.4)	195.6 (153.8-279.2)	p < 0.001*
Creatinine elevation rate over time Me (QI – QIII)	–	22 (57.9%)	–
Urea, mmol/L Me (QI – QIII)	4.8 (3.98-6) N = 88	9.46 (7.26-13.87) N = 33	p < 0.001*
C-reactive protein, mg/L Me (QI – QIII)	4.32 (0.68-30.02) N = 95	92 (46.17-163.24) N = 31	p < 0.001*

Note: * – p < 0.05 statistically significant difference between groups

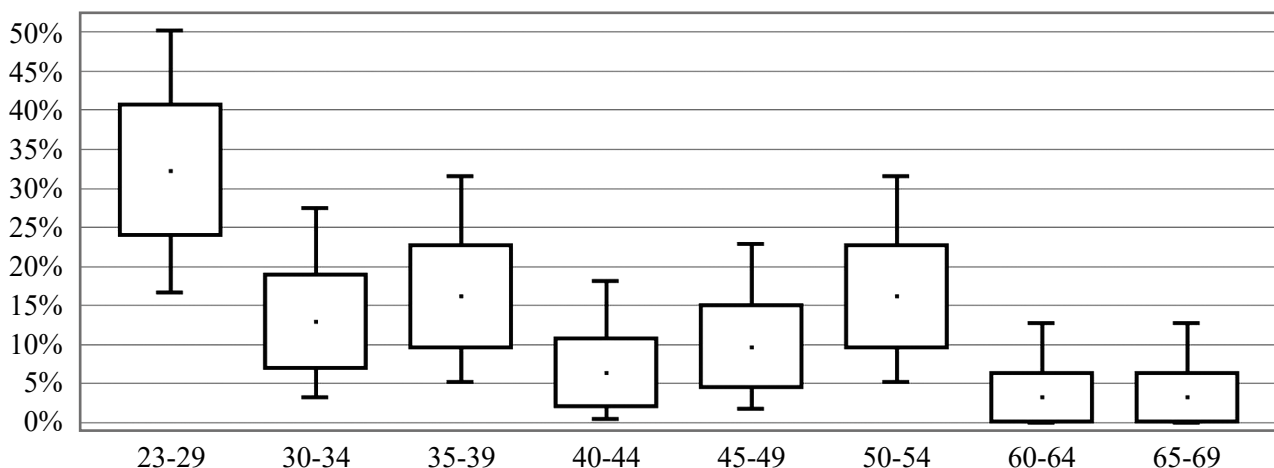


Fig. 1. Age structure of responders

groups in specialized health care (radiosurgery, oncology, endocrinology, cardiology etc).

The doctors practised during COVID-19 pandemics in the outpatient clinic, inpatient and combined both practice variants (29%, 35,5% and 35,5% respectively). We asked to admit what type of facility the correspondents represented. We found that 48,4% worked in the state clinics of Ministry of Health, 32.2% chose private clinics, and 16.1% worked in the facility of other ministries (Ministry of Defence, Internal Affairs etc.). On the other hand, we see a large spectrum of medical specialties in colleagues who were involved in medical care on combating COVID-19 (Fig. 2). We defined such specialty groups: general practice (GP), internal medicine (IM), infectious diseases (IF), other therapeutic specialties (rheumatology, gastroenterology, endocrinology etc.), other surgical specialties (othorhynolaringology, traumatology etc.), anesthesiologist.

In Figure 3, a range of doctoral experience corresponds to the J-shape. It is considerably important to communicate with older colleagues with longer medical experience for best treatment results.

The results confirm the same explanation on the presence of the doctoral category (from specialist (without category) to the high one (Fig. 4).

We asked to define correctly the criteria of obesity and 3rd degree of obesity and found

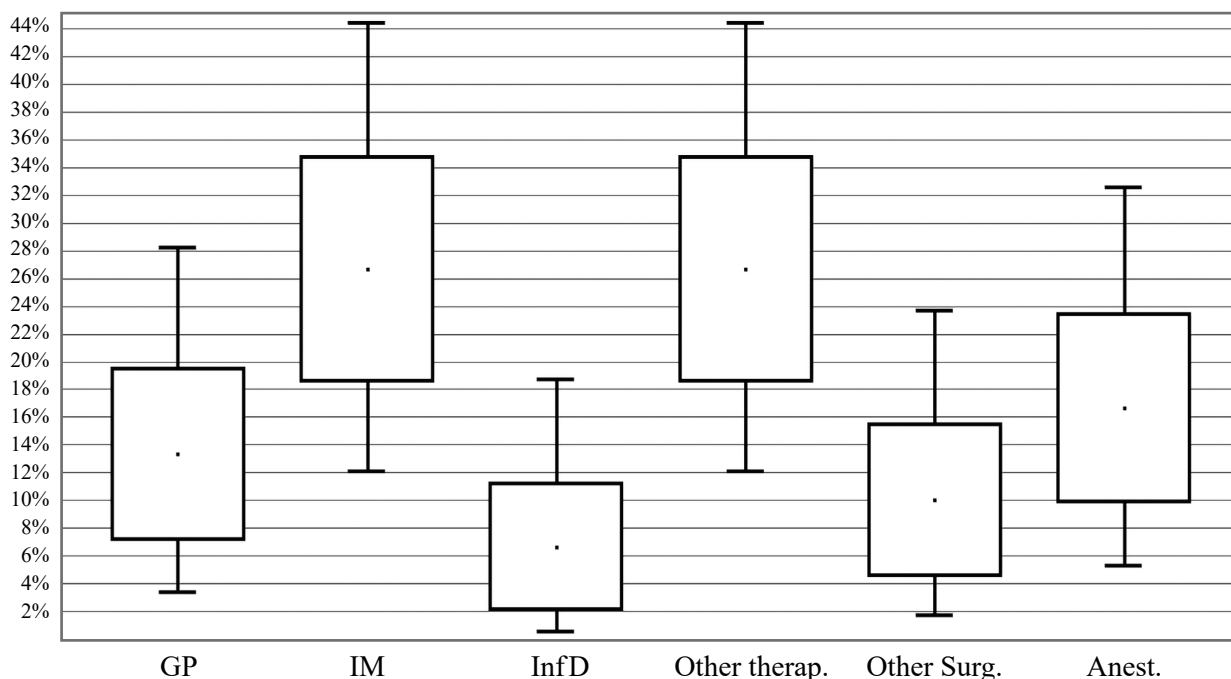


Fig. 2. Doctoral specialty groups

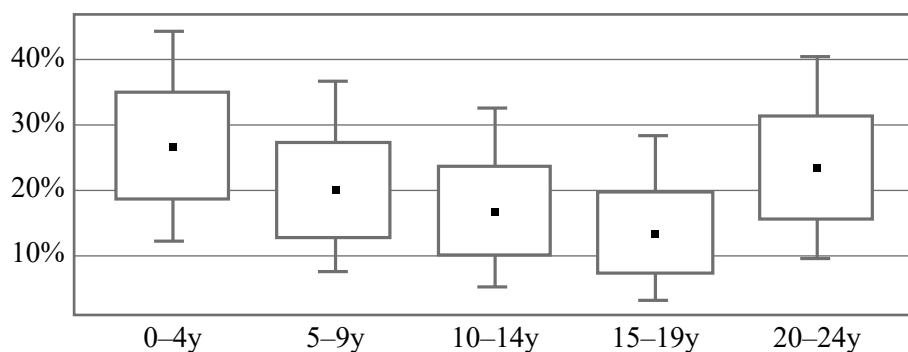


Fig. 3. A range of doctoral experience

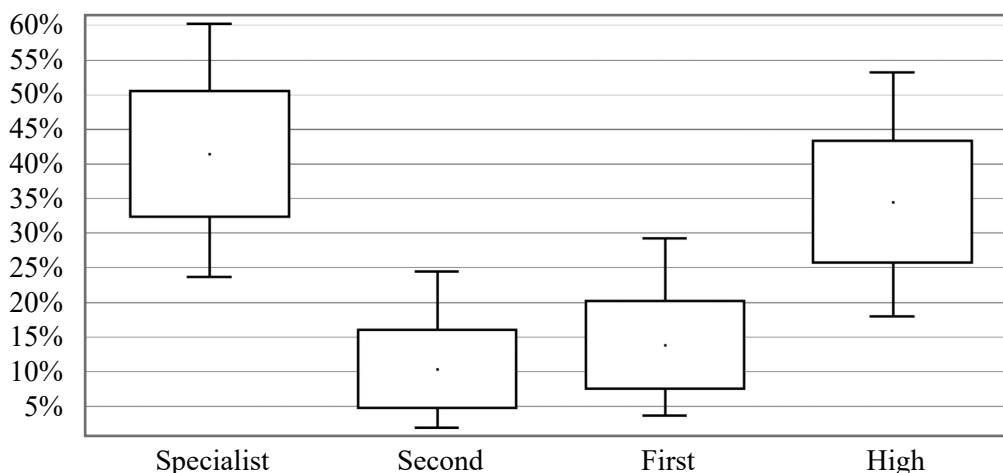


Fig. 4. A range of doctoral category

that only 66.7% and 73.3% of doctors answered correctly. However, most responders (about 90,3%) admitted the significance of body weight modification in obese patients. About 81% of responders suggested focusing on principles of preventive admission, 48.4% answered ‘likely’ and 32.2% – ‘very likely’. As a hospital stay is usually quite expensive medical care and in the time of pandemics, hospital beds were overused, it is important to find other principles of prevention. More than 90% thought that the vaccination was ‘effective’ or ‘effective enough’ in preventing poor outcomes of COVID-19,

according to the scientific data. The doctors were also concerned about the patients' smoking; 100% of respondents would very likely (93.5%) and likely (6.5%) suggest patients give up. Almost 97% confirmed that recommend patients to improve their physical activity (very likely and likely in 77.4% & 19.4% correspondingly). Most of doctors assessed medical care during pandemic as ‘satisfactory’ (77.4%), while ‘enough good’ only 16.1% and ‘unsatisfactory’ 6.5% with average score 3.1 from 5 possible. That fact caused us to analyse the reasons of such conclusion of our colleagues.

Table 3. Attitude to the significance of challenges in health care during pandemics

Challenges in clinical practice	Scores, %					
	5	4	3	2	1	0
Primary outpatient visit with respiratory failure (SpO2 lower 92% on air) (n = 29), %	27,6	24,1	6,9	13,8	20,7	6,9
Postponed hospitalization due to the time of receiving PCR result (n = 30), %	33,3	26,7	13,3	10	3,3	10
Late hospitalization recommended by GP (n = 30), %	26,7	26,7	16,7	3,3	20	6,7
Lack of information from the medical history on the presence of chronic non-communicable diseases (n = 30), %	33,3	26,7	13,3	10	10	6,7
Absence of preventive hospitalization options in patients of risk groups (n = 30), %	33,3	20	20	6,7	10	10
Patient neglect of recommended hospitalization (ineffective communication with a patient) (n = 30), %	16,7	30	20	10	20	3,3
Postponed planned surgery and/or examination (gastroscopy, endovascular surgery, etc.) (n = 30), %	33,3	26,7	13,3	6,7	10	10

Table 4. Suggested decisions on improvement of medical care for patients with high cardiometabolic risks

Suggested decisions on improvement of medical care for patients with high cardiometabolic risks	Scores, %					
	5	4	3	2	1	0
Financial improvement of health care due to further reforming of the health care system on the basis of government insurance system (n = 30), %	33,3	30	20	10	6,7	0
Optimization of comorbid pathology control (n = 30), %	15	17	28	0	0	0
Patient involvement in achieving treatment results (health promotion) (n = 30), %	63,3	26,7	6,7	3,3	0	0
Informing patients on the necessity of stopping tobacco smoking (n = 30), %	60	20	3,3	13,3	0	3,3
Informing patients on the obesity influence on the course of CVD and diabetes (n = 30), %	70	23,3	3,3	0	3,3	0
Personalized approach to the treatment tactics and determining of risk groups (n = 30), %	60	20	20	0	0	0

In Table 3, we resumed significance of challenges in clinical practice faced by the doctors.

We analysed the attitude of respondents to the different approaches on improvement of medical care for patients with high cardiometabolic risks (Table 4).

We found significant correlation test results between the following parameters: strong positive direct correlation between age and experience ($R_{xy} = 0,954$) and presence of doctoral category ($R_{xy} = 0,839$), moderate negative correlation between age and positive attitude to vaccine effectiveness ($R_{xy} = -0,337$), mild negative correlation of age with correct answers on the definition of obesity ($R_{xy} = -0,326$) and the grade 3rd obesity ($R_{xy} = -0,239$), mild positive correlation of age with attitude to the preventive hospitalization ($R_{xy} = 0,150$) and improving of physical activity ($R_{xy} = 0,103$). Young colleagues more likely thought positively on the quality of health care during COVID-19 pandemics ($R_{xy} = -0,285$) than their older colleagues. Doctors who practiced in hospital or combined both variants of clinical practice more likely assessed positive influence of preventive hospitalisation ($R_{xy} = 0,212$) and more often answered correctly defining criteria of obesity and its degree ($R_{xy} 0,206$ and R_{xy}

$0,118$ correspondingly). It could be explained as more likely being concerned on the level of body mass index and hospitalization outcomes. Those who thought on the necessity of preventive hospitalisation were older ($R_{xy} = 0,150$), correctly defined obesity ($R_{xy} = 0,311$) and more likely suggest vaccination to be effective in preventing poor outcomes ($R_{xy} = 0,152$).

Discussion

Acute kidney diseases and disorders (AKD) include renal abnormalities and changes in kidney structure present for < 3 months, while AKI is defined as a type of AKD, with onset of development within 7 days and it could be caused by multiple different reasons (Gabarre, 2020). Noticeably, AKD and AKI may happen in people with previous chronic non-communicable diseases and may lead to the higher rates of morbidity and mortality. AKI is defined by a sudden loss of excretory kidney function, based on KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) criteria in patients with elevated baseline serum creatinine (SCr). Stage 1 – increase in SCr by 0.3 mg/dl within 48 hours or a 1.5 to 1.9 times increase in SCr from baseline within 7 days; stage 2–2.9 times increase in serum creatinine within 7 days; stage 3–3 times or more increase in SCr within 7 days or initiation of the renal replacement therapy (RRT) (Kellum, 2011).

It was suggested to analyse AKI not only in the severity of the disease (on the individual level), but also in the global context, comparing health systems in countries with different levels of income (Wainstein M., 2023). The authors divided countries by levels of income and compared AKI incidence during hospital stay. In their observational study patients with COVID-19 from 49 countries across all income levels (n = 32210) who were admitted to an intensive care unit during their hospital stay. They showed that among patients with COVID-19 admitted to the intensive care unit, AKI incidence was highest in patients in low and lower-middle-income countries (LLMIC), followed by patients in upper-middle-income countries (UMIC) and high-income countries (HIC) (53%, 38%, and 30%, respectively). The huge problem was that the assessment of dialysis rates was lowest among patients with AKI from LLMIC and highest among those from HIC (27% vs. 45%). The authors concluded that patients with AKI in LLMIC had the most significant proportion of community-acquired AKI (CA-AKI) and the highest rate of in-hospital death (79% vs. 54% in HIC and 66% in UMIC), and even after adjusting for disease severity, the association between AKI and in-hospital death rate persisted in LLMIC.

Our findings indicate a high prevalence of metabolic disorders in the group of patients hospitalised with severe COVID-19 (BMI over 25 kg/m² had 89.2% while in compared group – 51.5%, p < 0.001). The prevalence of obesity in the severe COVID-19 group was twice as high (19.8% vs 40.5%) as in the non-severe group (p = 0.031).

There was a high prevalence of hyperglycaemia in the first 24 hours of hospital admission (baseline), which was seen in almost three-quarters of all cases. This may be partly explained by stress hyperglycaemia, but also by the direct effect of SARS-CoV-2 on the pancreas. A statistically significant difference was found between the median glycaemic levels in the groups, 5.18 mmol/L and 7.17 mmol/L, respectively (p < 0.001).

Conclusions

A high prevalence of diabetes and hyperglycemia in patients with a severe

coronavirus disease course was revealed, requiring risk management at the individual and population levels. Health promotion of decreasing weight, giving up smoking, and regular physical activity could be helpful in improvement of individual health. We propose to identify obesity as an important independent risk factor which helps in decision-making on the hospitalisation of COVID-19 patients before the severe respiratory insufficiency starts.

66.7% and 73.3% of doctors answered correctly, defining the criteria of obesity and 3rd degree of obesity. Most responders (about 90,3%) admitted the significance of body weight modification in obese patients.

Our findings indicate a high prevalence of metabolic disorders in the group of patients hospitalised with severe COVID-19 (BMI over 25 kg/m² had 89.2% while in compared group – 51.5%, p < 0.001). The prevalence of obesity in the severe COVID-19 group was twice as high (19.8% vs 40.5%) as in the non-severe group (p = 0.031).

Initial assessments of the clinical and laboratory data are extremely important as it could be necessary to achieve compensation of diabetes before onset of COVID-19.

Significant difference in baseline creatinine (p < 0.001) and in maximum serum creatinine in the groups was found (82.85 (73.9–95.4) vs 195.6 (153.8–279.2) correspondingly, p < 0.001).

We observed increase in serum creatinine in 57.9% of patients with severe COVID-19 (p < 0.001). Rapid increase in serum creatinine could be associated with acute kidney injury and may need urgent renal replacement therapy while in the case of not enough resources it could be challengeable and causing poor outcomes.

In the time of pandemics, hospital beds were overused, it is important to find effective principles of prevention (giving up of smoking, improving physical activity, etc.), however, about 81% of responders suggested focusing on principles of preventive admission.

Most of doctors assessed medical care during pandemic as ‘satisfactory’ (77.4%), while ‘enough good’ only 16.1% and ‘unsatisfactory’ 6.5% with average score 3.1 from 5 possible.

Financing

This study hadn't obtained external funding.

Conflicts of interest

Authors have no conflict of interest to declare.

Consent to publication

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

ORCID ID and authors contribution

[0000-0002-3411-196X](https://orcid.org/0000-0002-3411-196X) (A, B, C, D, E, F)

Olena Antonyuk

(B) Nataliia Boiko

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

- Cariou, B., Hadjadj, S., Wargny, M., Pichelin, M., Al-Salameh, A., Allix, I., Amadou, C., Arnault, G., Baudoux, F., Bauduceau, B., Borot, S., Bourgeon-Ghittori, M., Bourron, O., Boutoille, D., Cazenave-Roblot, F., Chaumeil, C., Cosson, E., Coudol, S., Darmon, P., Disse, E., ... CORONADO investigators (2020). Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study. *Diabetologia*, 63(8), 1500–1515. <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05180-x>
- Cinti, F., & Cinti, S. (2022). The Endocrine Adipose Organ: A System Playing a Central Role in COVID-19. *Cells*, 11(13), 2109. <https://doi.org/10.3390/cells11132109>
- Gabarre, P., Dumas, G., Dupont, T., Darmon, M., Azoulay, E., & Zafrani, L. (2020). Acute kidney injury in critically ill patients with COVID-19. *Intensive care medicine*, 46(7), 1339–1348. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06153-9>
- Gruzieva, T., & Antonyuk, O. (2023). Analysis of risk factors for severe COVID-19. *KIDNEYS*, 12(1), 39–45. <https://doi.org/10.22141/2307-1257.12.1.2023.393>
- Guarisco, G., & Leonetti, F. (2021). Covid-19 and diabetes: when a pandemic cross another pandemic. *Eating and weight disorders: EWD*, 26(5), 1283–1286. <https://doi.org/10.1007/s40519-020-00958-9>
- Halushko, O. A., Trishchynska, M. A., Povietkina, T. M., & Boliuk, M. V. (2020). DIABETES MELLITUS IN COVID-19 PATIENTS: VERDICT OR NOT?. *Wiadomosci lekarskie (Warsaw, Poland: 1960)*, 73(12 cz 1), 2672–2676.
- Holman, N., Knighton, P., Kar, P., O'Keefe, J., Curley, M., Weaver, A., Barron, E., Bakhai, C., Khunti, K., Wareham, N. J., Sattar, N., Young, B., & Valabhji, J. (2020). Risk factors for COVID-19-related mortality in people with type 1 and type 2 diabetes in England: a population-based cohort study. *The Lancet. Diabetes & endocrinology*, 8(10), 823–833. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30271-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30271-0)
- Huang, I., Lim, M. A., & Pranata, R. (2020). Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia – A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Diabetes & metabolic syndrome*, 14(4), 395–403. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.018>
- Kellum, J. A., Lameire, N., Aspelin, P., Barsoum, R. S., Burdmann, E. A., Goldstein, S. L., Herzog, C. A., Joannidis, M., Kribben, A., Levey, A. S., MacLeod, A. M., Mehta, R. L., Murray, P. T., Naicker, S., Opal, S. M., Schaefer, F., Schetz, M., & Uchino, S. (2012). Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney International Supplements*, 2(1), 1-138. <https://doi.org/10.1038/kisup.2012.1>
- Khalangot, M., Sheichenko, N., Gurianov, V., Vlasenko, V., Kurinna, Y., Samson, O., & Tronko, M. (2022). Relationship between hyperglycemia, waist circumference, and the course of COVID-19: Mortality risk assessment. *Experimental biology and medicine (Maywood, N.J.)*, 247(3), 200–206. <https://doi.org/10.1177/15353702211054452>
- Lim, S., Shin, S. M., Nam, G. E., Jung, C. H., & Koo, B. K. (2020). Proper Management of People with Obesity during the COVID-19 Pandemic. *Journal of obesity & metabolic syndrome*, 29(2), 84–98. <https://doi.org/10.7570/jomes20056>
- Liu, Z., Li, J., Huang, J., Guo, L., Gao, R., Luo, K., Zeng, G., Zhang, T., Yi, M., Huang, Y., Chen, J., Yang, Y., & Wu, X. (2020). Association Between Diabetes and COVID-19: A Retrospective Observational Study With a Large Sample of 1,880 Cases in Leishenshan Hospital, Wuhan. *Frontiers in endocrinology*, 11, 478. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00478>
- Mankovsky, B., & Halushko, O. (2020). COVID-19 IN DIABETES PATIENTS IN UKRAINE: LESSONS FOR DOCTORS AND PATIENTS. *Georgian medical news*, (301), 105–112.
- Menez, S., Coca, S. G., Moledina, D. G., Wen, Y., Chan, L., Thiessen-Philbrook, H., Obeid, W., Garibaldi, B. T., Azeloglu, E. U., Ugwuowo, U., Sperati, C. J., Arend, L. J., Rosenberg, A. Z., Kaushal, M., Jain, S., Wilson, F. P., Parikh, C. R., & TRIKIC Consortium (2023). Evaluation of Plasma Biomarkers to Predict Major Adverse Kidney Events in Hospitalized Patients With COVID-19. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*, S0272-6386(23)00648-0. Advance online publication. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2023.03.010>

Morys, F., & Dagher, A. (2021). Poor Metabolic Health Increases COVID-19-Related Mortality in the UK Biobank Sample. *Frontiers in endocrinology*, 12, 652765. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.652765>

Ng, W. H., Tipih, T., Makoah, N. A., Vermeulen, J. G., Goedhals, D., Sempa, J. B., Burt, F. J., Taylor, A., & Mahalingam, S. (2021). Comorbidities in SARS-CoV-2 Patients: a Systematic Review and Meta-Analysis. *mBio*, 12(1), e03647-20. <https://doi.org/10.1128/mBio.03647-20>

Richardson, S., Hirsch, J. S., Narasimhan, M., Crawford, J. M., McGinn, T., Davidson, K. W., the Northwell COVID-19 Research Consortium, Barnaby, D. P., Becker, L. B., Chelico, J. D., Cohen, S. L., Cookingham, J., Coppa, K., Diefenbach, M. A., Dominello, A. J., Duer-Hefele, J., Falzon, L., Gitlin, J., Hajizadeh, N., Harvin, T. G., ... Zanos, T. P. (2020). Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*, 323(20), 2052–2059. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>

Saito, T., Yamaguchi, T., Kuroda, S., Kitai, T., Yonetsu, T., Kohsaka, S., Torii, S., Node, K., Matsumoto, S., Matsue, Y., & Kodama, T. (2022). Impact of body mass index on the outcome of Japanese patients with cardiovascular diseases and/or risk factors hospitalized with COVID-19 infection. *Journal of cardiology*, 79(4), 476–481. <https://doi.org/10.1016/j.jcc.2021.09.013>

Wainstein, M., Spyrison, N., Dai, D., Ghadimi, M., Chávez-Iñiguez, J. S., Rizo-Topete, L., Citarella, B. W., Merson, L., Pole, J. D., Claire-Del Granado, R., Johnson, D. W., Shrapnel, S., & ISARIC Characterization Group (2023). Association of Country Income Level With the Characteristics and Outcomes of Critically Ill Patients Hospitalized With Acute Kidney Injury and COVID-19. *Kidney international reports*, 8(8), 1514–1530. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2023.05.015>

Wang, J., Zhu, L., Liu, L., Yan, X., Xue, L., Huang, S., Zhang, B., Xu, T., Ji, F., Li, C., Ming, F., Zhao, Y., Cheng, J., Chen, K., Zhao, X. A., Sang, D., Guan, X., Chen, X., Yan, X., Zhang, Z., ... Wu, C. (2022). Clinical features and prognosis of COVID-19 patients with metabolic syndrome: A multicenter, retrospective study. *Medicina clinica (English ed.)*, 158(10), 458–465. <https://doi.org/10.1016/j.medcle.2021.05.022>

Аналіз особливостей перебігу COVID-19 у пацієнтів з метаболічними порушеннями

Антонюк Олена¹, Бойко Наталія²

¹Асистент кафедри соціальної медицини та громадського здоров'я Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, ординатор клініки гематології Національного військового медичного клінічного центру “Головний військовий клінічний госпіталь”, Київ, Україна

²Ординатор терапевтичної клініки Військового медичного клінічного центру Західного регіону, Львів, Україна

Address for correspondence:

Antonyuk Olena

E-mail: lana.nmu@gmail.com

Анотація: ожиріння, діабет, серцево-судинна патологія, чоловіча стать і старший вік призводять до значимого погіршення перебігу COVID-19 і асоціювалися із ризиком гострого пошкодження нирок. Дослідження має на меті визначити основні напрямки покращення медичного обслуговування хворих на COVID-19 у пацієнтів із метаболічними порушеннями з акцентом на модифікації факторів ризику, аналіз ставлення лікарів до проблем ожиріння в контексті зміцнення здоров'я. Методи дослідження: системний підхід, медико-статистичний, анкетування, структурно-логічний аналіз, клінічні, лабораторні та інструментальні методи. Ми провели ретроспективний аналіз медичних документів хворих на COVID-19, які перебували на стаціонарному лікуванні в Національному військово-медичному клінічному центрі «Головний військовий клінічний госпіталь» (n = 146). Було виділено 2 групи за ступенем тяжкості COVID-19

(тяжкий перебіг, $n = 37$, нетяжкий – $n = 109$). Також ми запропонували взяти участь в опитуванні групі лікарів, які брали участь у лікуванні хворих на COVID-19. Результати. Виявлено високу поширеність цукрового діабету та гіперглікемії у пацієнтів із тяжким перебігом коронавірусної хвороби, що потребує управління ризиками як на індивідуальному, так і на популяційному рівнях. Відповідно до отриманих результатів, більшість лікарів були стурбовані проблемами ожиріння та пропонували звернути увагу на профілактичні стратегії щодо пацієнтів з неінфекційними захворюваннями. Початкова оцінка клінічних і лабораторних даних надзвичайно важлива, оскільки може знадобитися досягти компенсації діабету до появи COVID-19. Зміцнення здоров'я шляхом зниження ваги, відмова від куріння, регулярні фізичні навантаження можуть бути корисними у покращенні індивідуального здоров'я. Ми пропонуємо визначити ожиріння як важливий незалежний фактор ризику, який допомагає прийняти рішення про необхідність госпіталізації пацієнтів до початку тяжкої дихальної недостатності, викликані SARS-CoV-2. Рекомендовано розглядати ожиріння як важливий незалежний фактор ризику, який може бути корисним у прийнятті рішення щодо доцільності госпіталізації з приводу COVID-19 до розвитку тяжкої дихальної недостатності. Вихідні рівні креатиніну мають бути аналізовані, оскільки раптове зростання рівня сироваткового креатиніну може бути пов'язане із гострим пошкодженням нирок, що може потребувати ургентної ниркової замісної терапії в умовах обмеженості ресурсів може бути серйозним викликом і визначати несприятливий прогноз.

Ключові слова: COVID-19; ускладнення; гостре пошкодження нирок; профілактика; ризик менеджмент; ожиріння; персоніфікована медицина.



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

This article is an **open access** article distributed under the terms

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

UDC: 616.216-089.168-085:615.281.9**[https://doi.org/10.32345/USMYJ.3\(141\).2023.54-60](https://doi.org/10.32345/USMYJ.3(141).2023.54-60)**

Received: June 05, 2023

Accepted: August 09, 2023

Визначення впливу топічного застосування N-ацетилцистеїну на швидкість відновлення пацієнтів з хронічним риносинуситом після хірургічного лікування, на основі показників тесту SNOT-22

Фалько Антон, Науменко Олександр

Кафедра оториноларингології НМУ ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Address for correspondence:

Falko Anton

E-mail: ent.lorcl@gmail.com

***Анотація:** ендоназальна ендоскопічна синусохірургія (FESS) є золотим стандартом лікування пацієнтів з хронічним риносинуситом в усьому світі. Задача оториноларинголога направлена на відновлення функції остеомієтального комплексу. Однак, вкрай важливим питанням залишається тактика ведення післяопераційного періоду, особливо топічної форми лікування. Мета дослідження: Визначення впливу топічної форми N-ацетилцистеїну на швидкість відновлення та якість життя пацієнтів з хронічним риносинуситом після FESS, порівняно зі стандартизованим топічним лікуванням, на основі тесту SNOT-22. Дослідження проводилось на кафедрі оториноларингології НМУ імені О.О. Богомольця на базі КНП «Олександрівська клінічна лікарня м. Києва» спільно з КНМП «Кременчуцька міська лікарня планового лікування», м. Кременчук. Популяція з 96-ти пацієнтів віком від 18 до 60 років з діагнозом хронічний риносинусит, після хірургічного лікування. Шляхом рандомізації було сформовано дві групи пацієнтів. 1-а група (дослідження) – 47 пацієнтів, яким застосовувалася іригація топічної форми N-ацетилцистеїну. 2-а група (контроль) – 49 пацієнтів, яким використовувалась топічна терапія з використанням іригації 0,9% розчину NaCl. Об'єм оперативного втручання обох груп дослідження: ендоназальна ендоскопічна максилотомія, септопластика, двобічна вазотомія нижніх носових раковин. Для прийняття участі у дослідженні всі учасники обов'язково підписували інформовану згоду. Всім пацієнтам проводилося анкетування з використанням тесту SNOT-22 на 1-у добу до хірургічного лікування та на 3-ю, 10-у та 28-у добу після хірургічного лікування. Згідно отриманих результатів, виявлено ефективність обох методів топічного лікування ($p = 0,001$). Однак, застосування топічного N-ацетилцистеїну у пацієнтів групи дослідження має ефективнішу динаміку симптомів, згідно анкети SNOT-22 на 3-ю ($p = 0,034$), 10-у ($p = 0,002$) та 28-у добу ($p = 0,001$) після хірургічного лікування. Отже, топічна форма N-ацетилцистеїну має ефективний вплив на швидкість відновлення слизової порожнини носа та приносових пазух і покращує якість життя у пацієнтів з хронічним риносинуситом після FESS.*

Ключові слова: синусит, назальна обструкція, SNOT-22, ацетилцистеїн, мукоциліарний транспорт, носова порожнина, максиллярний синусит, ендоскопія, післяопераційний догляд.

Вступ

Хронічний риносинусит (ХР) – захворювання, що характеризується запаленням слизової оболонки та придаткових пазух носа (Whitney W. Stevens et al., 2019). ХР призводить до значної захворюваності та витрат для пацієнтів та системи охорони здоров'я (Charurin N. et al., 2023). За різними даними хронічний риносинусит уражає від 5% до 15% населення в різних країнах (Ma C. et al., 2022; Clarhed U.K.E et al., 2022). Розрізняють два основні фенотипи даного захворювання: Хронічний риносинусит з поліпозом носа та хронічний риносинусит без поліпозу носа (Fokkens W. et al., 2020). Згідно даних останніх досліджень, функціональна ендоскопічна ринохірургія (FESS) залишається основним методом лікування ХР та основним фактором покращення доступу топічної терапії до структур остеоміетального комплексу (Norwood T.G. et al., 2023). Анатомічні аномалії порожнини носа відіграють ключову роль у формуванні хронічного риносинуситу і завдання оториноларинголога – відновлення функції мукоциліарної транспортної системи, тому в більшості випадків, FESS комбінується з септопластикою (Liu L. et al., 2023).

Нормальний процес загоєння ран в організмі людини протікає в чотири етапи: гемостаз, запалення, проліферація, епітелізація і ремоделювання. Після ендоназальної синусохірургії загоєння рани сильно варіюється і вимагає часу. У перші 7–12 днів кров'яні кірки покривають всю післяопераційну порожнину. Грануляція помітна протягом 2–4 тижнів. Наростаюча набряклість досягає свій максимум на 3–5-му тижні та зменшується на 7–12-му тижні. Макроскопічно нормальна слизова оболонка спостерігалася з 12-18-го тижня. Підепітеліальні зміни продовжують відбуватися довше 6 місяців (Selvarajah J et al., 2020; Shin J.M. et al., 2023).

Тому перші 4 тижні, після хірургічного втручання є фундаментальним періодом, який має вплив на якість життя пацієнтів, що дає змогу спрогнозувати ефективність оперативного лікування та знизити ризик негативних наслідків при відновленні функції мукоциліарної транспортної системи.

Сьогодні не існує єдиного погляду на післяопераційний догляд після FESS, але топічна терапія залишається критично важливою та невід'ємною частиною даного процесу, що має прямий вплив на якість життя пацієнтів з хронічним риносинуситом після хірургічного лікування (Barham H.P. et al., 2020).

Існує безліч методів оцінки результатів хірургічного лікування пацієнтів з ХР (Anne J. et al., 2022; Singh K. et al., 2021; Bradshaw G. et al., 2021). На сьогоднішній день широко використовується опитувальник SNOT-22, який зарекомендував себе як ефективний, надійний і що не менш важливо – доступний метод оцінки якості життя пацієнтів після FESS. Він включає в себе 22 питання, кожне з яких оцінюється за 5-бальною шкалою (від 0 до 5 балів в залежності від ступеню проявів симптомів), адаптований до використання в Україні та рекомендований European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020 (Sharma A., et al., 2023; Abdalla S. et al. 2012; Fokkens W. et al., 2020).

Для місцевої терапії після хірургічного лікування у пацієнтів з ХР використовують топічні кортикостероїди, іригаційну терапію сольовими розчинами, антибактеріальні засоби. Але залишається не до кінця вивченим питанням про використання топічної форми N-ацетилцистеїну, його вплив на загоєння післяопераційної рани та покращення якості життя у пацієнтів після FESS. Все це зумовлює актуальність подальших досліджень у цій галузі.

Мета

Визначення впливу топічного застосування N-ацетилцистеїну на швидкість відновлення та якість життя пацієнтів з хронічним риносинуситом після хірургічного лікування, на основі аналізу показників тесту SNOT-22.

Матеріали і методи

Дослідження проводилось на кафедрі оториноларингології НМУ імені О.О. Богомольця на базі КНП «Олександрівська клінічна лікарня м. Києва» спільно з КНМП «Кременчуцька міська лікарня планового лікування» м. Кременчук. Популяція із 96-ти пацієнтів віком від 18 до 60 років з діагнозом хроніч-

ний риносинусит, після хірургічного лікування. Шляхом рандомізації було сформовано дві групи пацієнтів. 1-а група (дослідження) – 47 пацієнтів, яким застосовувалася іригація топічної форми N-ацетилцистеїну. 2-а група (контроль) – 49 пацієнтів, яким використовувалась топічна терапія з використанням іригації 0,9% розчину NaCl. Об'єм оперативного втручання обох груп дослідження: ендоназальна ендоскопічна максилотомія, септопластика, двобічна вазотомія нижніх носових раковин. Всім пацієнтам після хірургічного лікування не виконувалась тампонада носа та використання будь-яких інших топічних препаратів. Для прийняття участі у дослідженні всі учасники обов'язково підписували інформовану згоду. Всім пацієнтам проводилося анкетування з використанням тесту SNOT-22 на 1-у добу до хірургічного лікування та на 3-ю, 10-у та 28-у добу після хірургічного лікування.

Критерії включення: пацієнти з діагнозом хронічний риносинусит без поліпозу носа віком від 18-ти до 60-ти років.

Критерії виключення: пацієнти з перенесеними, в анамнезі, хірургічними втручаннями на носовій порожнині, пацієнти з новоутвореннями носової порожнини, пацієнти з психічними порушеннями.

Для статистичної обробки даних було використано U-критерій Манна-Уїтні для двох незалежних вибірок з двосторонньою критичною областю, критерій Стьюдента для двох незалежних вибірок та критерій Вілкоксона для двох пов'язаних вибірок.

Результати

Проведене опитування пацієнтів з хронічним риносинуситом до хірургічного лікування, за анкетною SNOT-22. Дані представлені

в таблиці 1. При статистичній обробці даних було використано критерій Стьюдента для двох незалежних вибірок. Відмінність не є статистично значимою ($p = 0,14$).

На 3-ю та 10-у добу після хірургічного лікування, основні скарги обстежених пацієнтів обох груп згідно SNOT-22: закладеність носа, виділення з порожнини носа, ринорея, густі виділення з носа, зниження смаку/запаху, лицевий біль, нічні пробудження, відсутність повноцінного сну, втомлюваність, зниження працездатності. Визначається менша вираженість симптомів у групи дослідження, відносно групи контролю ($p = 0,034$). Це говорить про те, що топічний N-ацетилцистеїн має ефективний вплив на післяопераційний період та покращує якість життя пацієнтів групи дослідження, відносно пацієнтів групи контролю на 3-ю добу на 5,7 % ($p = 0,034$) та 10-у добу на 13,04% ($p = 0,002$) після хірургічного лікування.

На 28-у добу після хірургічного лікування у пацієнтів обох груп основні скарги, згідно анкети SNOT-22: виділення з носа, ринорея, закладеність носа. Визначається більш виражена симптоматика у пацієнтів групи контролю, відносно пацієнтів групи дослідження на 50,0 % ($p = 0,001$). Це свідчить про більш тривалий період загоєння післяопераційної рани у пацієнтів групи контролю, відносно групи дослідження.

В таблиці 2 представлено медіану показників (Me) та значення квартилей 25% та 75% (Q25% ÷ Q75%). Було використано U-критерій Манна-Уїтні для двох незалежних вибірок з двосторонньою критичною областю.

Для визначення ефективності лікування в обох групах було проведено порівняння результатів опитування пацієнтів за анкетною

Таб. 1. Порівняльна характеристика суми балів, згідно анкети SNOT-22, пацієнтів досліджуваної та контрольної груп до хірургічного лікування

Показник	Групи		Рівень значимості відмінності між групами, p
	Дослідження	Контрольна	
Кількість пацієнтів	47	49	
(середнє ±SD)	18,32±2,41	17,68±1,81	0,14

Таб. 2. Порівняльна характеристика суми балів досліджуваної та контрольної груп після хірургічного лікування за анкетною SNOT-22

Показник	Групи		Рівень значимості відмінності між групами, p
	Дослідження	Контрольна	
	Me(Q25% ÷ Q75%)		
Кількість пацієнтів	47	49	
3 доба	33(31-35)	35(33-37)	0,034
10 доба	20(18-22)	23(21-25)	0,002
28 доба	2(1-3)	4(3-5)	0,001

Таб. 3. Порівняльна характеристика показників суми балів за анкетною SNOT-22 у пацієнтів груп дослідження на 3-ю, 10-у та 28-у добу після хірургічного лікування

Групи	Період		Рівень значимості відмінності між групами, p
	3 доба	10 доба	
	Me(Q25% ÷ Q75%)		
Дослідження, n = 47	30(31-35)	20(18-22)	0,001
Контрольна, n = 49	35(33-37)	21(21-25)	0,001
	10 доба	28 доба	0,001
	Me(Q25% ÷ Q75%)		0,001
Дослідження, n = 47	20(18-22)	2(1-3)	0,001
Контрольна, n = 49	21(21-25)	4(3-5)	0,001

SNOT-22 на 3-ю і 10-у та на 10-у і 28-у добу після хірургічного лікування. Дані представлено в таблиці 3.

В таблиці 3 представлена медіана показників (Me) та значення кватилей 25% та 75% (Q25% ÷ Q75%). При порівнянні показників було використано критерій Вілкоксона для двох залежних вибірок з двосторонньою критичною областю. Аналізуючи динаміку змін якості життя пацієнтів контрольної групи відповідно до результатів анкетування SNOT-22 варто відмітити зниження суми балів на 10 добу після оперативного втручання на 34,29% (p = 0,001) порівняно із 3-ю добою. Сума балів також знижується на 28-му добу після хірургічного втручання на 82,61% (p = 0,001) порівняно із 10-ю добою. Динаміка змін якості життя пацієнтів дослідної групи

відповідно до результатів анкетування SNOT-22 показує зниження суми балів на 10 добу після оперативного втручання на 39,39% (p = 0,001) порівняно із 3-ю добою. Сума балів також знижується на 28-му добу після хірургічного втручання на 90,0% (p = 0,001) порівняно із 10-ю добою.

Отримані дані свідчать про ефективність обох методів топічної терапії, після хірургічного лікування двох груп дослідження. Але за результатами аналізу визначено статистично значимо (p = 0,001) кращу динаміку показників суми медіан у групи дослідження відносно групи контролю, що говорить про менш тривалий період відновлення, швидший темп загоєння та покращення якості життя у пацієнтів групи дослідження. Динаміка суми медіан показана на рисунку 2.

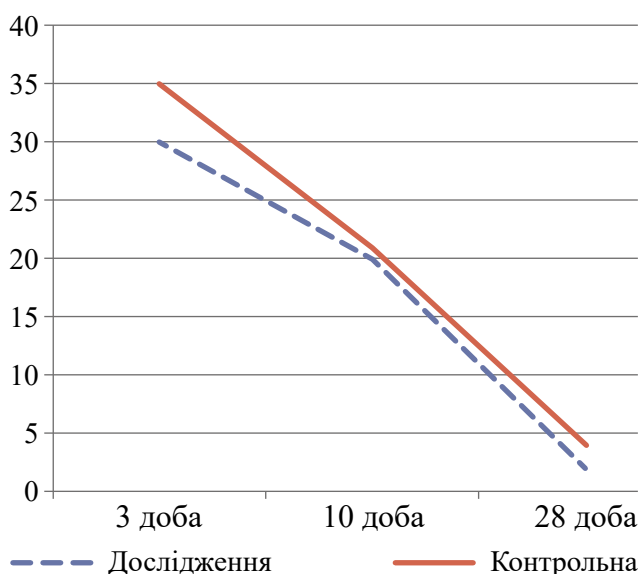


Рис.2 Динаміка показників суми медіан групи дослідження відносно групи контролю, згідно анкети SNOT-22

Висновки

При аналізі показників тесту SNOT-22 на 3-ю та 10-у добу після хірургічного лікування було виявлено кращу динаміку показників закладеності носа, виділення з порожнини носа, ринорея, густі виділення з носа, зниження смаку/запаху, лицевий біль, нічні пробудження, відсутність повноцінного сну, втомлюваність, зниження працездатності, у пацієнтів групи дослідження відносно групи контролю.

Ці показники вказують на швидкість загоєння післяопераційної рани та впливають на якість життя пацієнтів досліджуваних груп після

хірургічного лікування. При аналізі показників медіан суми балів за анкету SNOT-22 на 3-ю, 10-у та 28-у добу після хірургічного лікування, було виявлено ефективність топічної терапії пацієнтів обох груп, однак група дослідження показала ефективнішу динаміку протягом усього експерименту ($p = 0,001$).

Таким чином, топічна форма N-ацетилцистеїну має ефективний вплив на швидкість післяопераційного загоєння та покращення якості життя у пацієнтів з хронічним риносинуситом після хірургічного лікування, згідно показників тесту SNOT-22.

Фінансування

Це дослідження не отримало зовнішнього фінансування.

Конфлікт інтересів

Автори засвідчують відсутність конфліктів інтересів.

Згода на публікацію

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

ORCID ID та внесок авторів

[0000-0003-0499-2919](https://orcid.org/0000-0003-0499-2919) (A, B, C, D, E, F)

Anton Falko

[0000-0002-5244-707X](https://orcid.org/0000-0002-5244-707X) (A, C, D, E, F)

Oleksandr Naumenko

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

Abdalla S., Alreefy H., Hopkins C. Prevalence of sinonasal outcome test (SNOT-22) symptoms in patients undergoing surgery for chronic rhinosinusitis in the England and Wales National prospective audit. *Clin Otolaryngol.* 2012;37(4):276-82. doi:10.1111/j.1749-4486.2012.02527.x.

Anne J., Sreedharan S., Dosemane D. et al. Predictors of Surgical Outcomes After Functional Endoscopic Sinus Surgery in Chronic Rhinosinusitis. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 74 (Suppl 2), 835–841 (2022). doi:10.1007/s12070-020-01855-4.

Barham H.P., Hall C.A., Hernandez S.C., et al. Impact of Draf III, Draf IIb and Draf IIa frontal sinus surgery on nasal irrigation distribution. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2020; 10: 49– 52. doi:10.1002/alr.22447.

Bradshaw K., Singh N. (2021). Surgery of the Nasal Cavity. In: Inthavong, K., Singh, N., Wong, E., Tu, J. (eds) *Clinical and Biomedical Engineering in the Human Nose. Biological and Medical Physics, Biomedical Engineering.* Springer, Singapore. doi:10.1007/978-981-15-6716-2_4.

Chapurin N., Khan S., Gutierrez J., Soler Z.M. Economics of Medical and Surgical Management of Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps: A Contemporary Review. *American Journal of Rhinology & Allergy.* 2023;37(2):227-231. doi:10.1177/19458924221147501.

Clarhed U.K.E., Schiöler, LTorén K. et al. BMI as a risk factor for the development of chronic rhinosinusitis: a prospective population-based study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 279, 4953–4959 (2022). doi:10.1007/s00405-022-07320-y.

Fokkens W. J., Lund V. J., Hopkins C., Hellings P. W., Kern, R. Reitsma, S., Witterick, I. et al., (2020). European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020. *Rhinology: official organ of the International rhinologic society*. doi:10.4193/Rhin20.600

Liu L., Chen Q., Pan M. et al. Roles of Anatomical Abnormalities in Localized and Diffuse Chronic Rhinosinusitis. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* (2023). doi:10.1007/s12070-022-03370-0.

Ma C., Mehta N.K., Nguyen S.A., Gudis D.A., Miglani A., Schlosser R.J. Demographic Variation in Chronic Rhinosinusitis by Subtype and Region: A Systematic Review. *American Journal of Rhinology & Allergy*. 2022;36(3):367-377. doi:10.1177/19458924211056294.

Norwood T.G., Grayson J.W., Woodworth B.A. Advances in Sinus Surgery for Nasal Polyps. *American Journal of Rhinology & Allergy*. 2023;37(2):162-167. doi:10.1177/19458924221147783.

Selvarajah J., Saim A.B., Bt Hj Idrus R., Lokanathan Y. Current and Alternative Therapies for Nasal Mucosa Injury: A Review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020; 21(2):480. doi:10.3390/ijms21020480

Sharma A., Raghuwanshi N., Gupta Y. et al. Snot-22 a Predictive and Assessment Tool for Subjective Improvement After Fess in Patients of Chronic Rhinosinusitis. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* (2023). doi:10.1007/s12070-023-03582-y.

Shin J.M., Yang H.W., Park J.H., Kim T.H. Role of Nasal Fibroblasts in Airway Remodeling of Chronic Rhinosinusitis: The Modulating Functions Reexamined. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023; 24(4):4017. <https://doi.org/10.3390/ijms24044017>

Singh G., Rana N., Tomar S., Malhotra S., & Kumar S. (2021). Radiological evaluation of lacrimal apparatus injury after functional endoscopic sinus surgery. *The Journal of Laryngology & Otology*, 135(3), 229-233. doi:10.1017/S0022215121000384.

Whitney W. Stevens, Anju T. Peters, Bruce K. Tan, Aiko I. Klingler, Julie A. Poposki, Kathryn E. Hulse, Leslie C. Grammer, Kevin C. Welch, Stephanie S. Smith, David B. Conley, Robert C. Kern, Robert P. Schleimer, Atsushi Kato, Associations Between Inflammatory Endotypes and Clinical Presentations in Chronic Rhinosinusitis, *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2019; 7(8):2812-2820. doi:10.1016/j.jaip.2019.05.009.

Determination of the effect of topical application of N-acetylcysteine on the recovery rate of patients with chronic rhinosinusitis after surgical treatment, based on SNOT-22 test scores

Falko Anton, Naumenko Oleksandr

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

Address for correspondence:

Falko Anton

E-mail: ent.lorcl@gmail.com

***Abstract:** endonasal endoscopic sinus surgery (FESS) is the gold standard for the treatment of patients with chronic rhinosinusitis worldwide. The task of the otorhinolaryngologist is aimed at restoring the function of the osteomeatal complex . However, the tactics of the postoperative period, especially the topical form of treatment, remain an extremely important issue. The purpose of the study: Determination of the influence of the topical form of N-acetylcysteine on the speed of recovery of patients after FESS, compared to standardized topical treatment, based on the sino-nasal outcome test. The study was carried out at the Department of Otorhinolaryngology of Bogomolets National Medical University on the basis of the Oleksandriv Clinical Hospital of Kyiv together with the CNME "Kremenchuk City Hospital of Planned Treatment", Kremenchuk. A population of 96 patients aged 18 to 60 with a diagnosis of chronic rhinosinusitis after surgical treatment. The randomization method*

was two groups of patients were formed. 1st group (study) – 47 patients who received irrigation of the topical form of N-acetylcysteine. 2nd group (control) – 49 patients who received topical therapy using irrigation of 0.9% NaCl solution. The volume of surgical intervention of both groups of the study: Endonasal endoscopic maxillotomy, septoplasty, bilateral vasotomy of the lower nasal turbinates. To participate in the study, all participants had to sign an informed consent. All patients were surveyed using the SNOT22 test on the 1st day before surgery treatment and on the 3rd, 10th and 28th days after surgical treatment. According to the obtained results, the effectiveness of both methods of topical treatment was revealed ($p = 0.001$). However, the use of topical N-acetylcysteine in patients of the study group has more effective dynamics of symptoms, according to the SNOT-22 questionnaire on the 3rd ($p = 0.034$), 10th ($p = 0.002$) and 28th day ($p = 0.001$) after surgical treatment. Therefore, the topical form of N-acetylcysteine has an effective effect on the speed of recovery of the mucous membrane of the nasal cavity and paranasal sinuses and improves the quality of life in patients with chronic rhinosinusitis after FESS.

Keywords: [sinusitis](#), [nasal obstruction](#), [sino-nasal outcome test](#), [acetylcysteine](#), [mucociliary transport](#), [nasal cavity](#), [maxillary sinus](#), [postoperative care](#).



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

This article is an **open access** article distributed under the terms

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

UDC: 616.231-089.853-071

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.3\(141\).2023.61-69](https://doi.org/10.32345/USMYJ.3(141).2023.61-69)

Received: July 02, 2023

Accepted: September 06, 2023

Діагностично-лікувальна модель постінтубаційних ушкоджень трахеї

Садовий Валентин^{1,3}, Кучин Юрій¹, Белка Катерина^{1,2}, Сажин Дмитро^{1,2}

¹Кафедра хірургії, анестезіології та інтенсивної терапії ІПО НМУ імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

²КНП «Київський пологовий будинок № 5», м. Київ, Україна

³Університетська клініка НМУ імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Address for correspondence:

Sadovy Valentyn

E-mail: sadovyiv@gmail.com

Анотація: у медичній практиці ятрогенні ушкодження, спричинені медикаментами або медичними процедурами, вважаються найбільш небажаними, оскільки зазвичай розглядаються як навмисне завдання шкоди здоров'ю пацієнта лікарем. Також неможливо не звернути увагу на той факт, що такі випадки не завжди мають сприятливий результат. Все це створює підстави для неправильного висвітлення власного реєстру невдач і помилок фахівцями. Метою роботи було вивчити наявні наукові данні стосовно ятрогенних постінтубаційних ушкоджень трахеї та сформувати діагностично-лікувальну модель постінтубаційних ушкоджень трахеї. У роботі проаналізовані наукові статті, огляди літератури та клінічні випадки вітчизняних та зарубіжних авторів, які стосуються ятрогенних ушкоджень трахеї. Вивчені джерела в своїй більшості не видавалися пізніше 2018 року. Післяінтубаційні розриви трахеї є рідкісними, але серйозними ускладненнями інтубації або трахеостомії. Серед факторів ризику цих ускладнень виділяють механічні та анатомічні фактори. Більшості з них можливо уникнути, дотримуючись правил та рекомендацій під час інтубації пацієнтів. Основними стандартами в діагностиці ятрогенних ушкоджень трахеї є рентгенологічна та ендоскопічна оцінка, які дозволяють виявити та характеризувати підозрювані ушкодження. Використання запропонованої лікувально-діагностичної моделі оцінки важкості стану пацієнта з ушкодженням трахеї може пришвидшити діагностичні пошуки та допомогти визначитися з лікувальною тактикою ведення даних пацієнтів. Лікування постінтубаційних ушкоджень можливо умовно розділити на консервативне, ендоскопічне та хірургічне. Окремо бажано відмітити тактику ендоскопічного стентування, яка стає життєздатною альтернативою хірургічному втручання, а не резервним варіантом. Рутинний підхід у світі проблеми постінтубаційних ускладнень вочевидь тільки додає труднощів у профілактиці та веденні подібних пацієнтів. Самі по собі такі ускладнення не є дуже частими, але все одно залишаються вкрай загрозливими і можуть призвести до летальних наслідків. І, на жаль, недостатнє обговорення таких випадків утруднює розробку алгоритмів управління подібними пацієнтами. Запропонована модель діагностики та ведення пацієнтів мають на меті підвищити якість лікування таких пацієнтів, знизити кількість можливих ускладнень.

Ключові слова: безпека в операційній, інтубація, розрив трахеї, ускладнення інтубації, ятрогенні ушкодження.

Вступ

Інтубація трахеї є рутинною маніпуляцією в анестезіології та інтенсивній терапії. Ця методика захисту дихальних шляхів, як і будь яка інша маніпуляція, може супроводжуватися певними ризиками та ускладненнями. (Juneja et al., 2020) Частіш за все такі ускладнення не становлять великої загрози і можуть проявлятися кашлем, охриплістю голосу, білю в горлі після екстубації та пробудження. (Beyoglu et al., 2022; Borasio et al., 1997; Chen et al., 2021) Але наслідки можуть бути й набагато серйознішими: травматична або довготривала інтубація може призводити до ішемії, маляцій, фістул та розривів трахеї, пошкодження голосових зв'язок, тощо. (Jung et al., 2019; Sheikh & Baig, 2019; Sitepu & Wibowo, 2022)

Мета

Метою роботи було вивчити наявні наукові данні стосовно ятрогенних постінтубаційних ушкоджень трахеї, визначити найбільш актуальні фактори ризику, методи профілактики, діагностики та лікування. На основі цих досліджень сформувані діагностично-лікувальну модель постінтубаційних ушкоджень трахеї.

Матеріали та методи

У роботі проаналізовані наукові статті, огляди літератури та клінічні випадки вітчизняних та зарубіжних авторів за останні 5 років, які стосуються ятрогенних ушкоджень трахеї, її діагностики та лікування.

Огляд та обговорення

Розрив трахеї є серйозним ускладненням у сфері анестезіології та інтенсивної терапії, яке, хоча й виникає зрідка, проте несе значну загрозу. Це ускладнення найчастіше стосується ситуацій, коли необхідна інтубація трахеї та штучна вентиляція легень. (Kuridze et al., 2021; Lee et al., 2022) Для лікування постінтубаційних ушкоджень трахеї важливо використовувати стратегію, яка ґрунтується на аналізі комплексу клінічних, ендоскопічних і рентгенологічних даних. (Grewal et al., 2019) Головна мета полягає у закритті можливого дефекту, відновленні нормального газообміну та запобіганні розвитку медіастиніту. До цього часу не було розроблено єдиних критеріїв і стандартів для управління пацієнтами з такими ускладненнями.

Фактори ризику та профілактика

Сучасні автори частіш за все поділяють фактори ризику ятрогенного ушкодження трахеї на дві групи: механічні та анатомічні.

Таблиця 1. Фактори ризику ятрогенного ушкодження трахеї (Krämer et al., 2020)

Фактори ризику	
Механічні	Анатомічні
<i>Дві та більше спроб інтубації; кінчик провідника виступаючий за інтубаційну трубку (IT); використання двопросвітних IT; репозиція IT без десуфляції манжети; перероздуття манжети; кашель під час інтубації; невідповідність розміру IT</i>	<i>Вроджені вади розвитку верхніх дихальних шляхів; ХОЗЛ та інші запальні захворювання дихальних шляхів; прийом стероїдів; похилий вік; жіноча стать</i>

Також існує дещо інша градація факторів ризику, яка розподіляє їх на три категорії, такі, як достовірні, імовірні та недостовірні. (Katsantonis et al., 2018) Але майже всі вони дублюють фактори ризику з попередньої таблиці, і відрізняються тільки ступенем доказовості впливу того чи іншого фактору.

Таблиця 2. Альтернативна класифікація факторів ризику (Опанасенко et al., 2016)

Фактори ризику постінтубаційного розриву трахеї		
Достовірні	Імовірні	Недостовірні
<i>Жіноча стать; Двопросвітна трубка; Перероздута манжета; Похилий вік</i>	<i>Прийом кортикостероїдів; Неправильний розмір трубки; Неправильне використання провідника; Кашель під час інтубації</i>	<i>Маленький зріст; Надлишкова вага</i>

Враховуючи те, що багато з цих факторів продовжують обговорюватись, то не виключена міграція з одного розділу до іншого, через що розподіл на механічні та анатомічні призначки здається більш влучним.

Як ми можемо бачити основні фактори ризику цілком можливо спрогнозувати та попередити, обираючи найбільш оптимальну тактику інтубації трахеї для кожного пацієнта. Фізикальна оцінка може допомогти спрогнозувати можливі складнощі під час інтубації. Частіше за все проводиться тест Маллампаті, але він не завжди дає повну картину, так як за своєю суттю є оцінкою лише одного параметра. Для оцінки ризику доцільніше використовувати мнемоністичну шкалу LEMON. Вона пропонує оцінку п'ятих факторів, що підвищує її прогностичну цінність. ("Diagnostic and Therapeutic Approach to Post-Traumatic Tracheobronchial Injuries," 2021; Krämer et al., 2020)

Також увагу треба приділити самій техніці інтубації, особливо використанню провідників та стилетів. Використання провідників, та особливо жорстких стилетів повинно бути обґрунтованим. У разі її використання кінчик останнього не повинен виходити на зріз інтубаційної трубки. При підозрі на важкі дихальні шляхи буде доцільно використовувати альтернативні варіанти, такі як використання відеоларингоскопа, або інтубація за допомогою бронхоскопа (Fernando & Ramitha Jayasundara, 2019; Schaeffer et al., 2018; Sheikh & Baig, 2019; the STYLETO trial group et al., 2021).

Діагностика

Швидка діагностика є важливим критерієм, який обумовлює позитивний результат у лікуванні ятрогенних ушкоджень трахеї. Чим швидше буде встановлений діагноз і буде обрана тактика ведення такого пацієнта, на тим кращі результати лікування можна розраховувати. Основними проявами даного ускладнення виступає зниження оксигенації та розвиток емфіземи. ("Diagnostic and Therapeutic Approach to Post-Traumatic Tracheobronchial Injuries," 2021; Lowery et al., 2021) Хоча певна кількість випадків проходять без такого типу маніфестації, що у свою чергу значно утруднює діагностику. Описані випадки, коли єдиним проявом постінтубаційного розриву трахеї, з дефектом майже 2,5 см, був лише кашель впродовж першої та другої доби після екстубації. (Hasan et al., 2022) Тому усі пацієнти

які знаходяться на штучній вентиляції, або мають нещодавню інтубацію в анамнезі, потребують особливої уваги. При виникненні зниження оксигенації, а особливо при виникненні підшкірної емфіземи, ці випадки повинні розглядатися як потенційні ятрогенні ушкодження трахеї. ("Diagnostic and Therapeutic Approach to Post-Traumatic Tracheobronchial Injuries," 2021)

На даний момент двома основними методами діагностики постінтубаційних ускладнень є рентгенографічні дослідження або ендоскопічна візуалізація. Зображення можна отримати за допомогою рентгена грудної клітини або комп'ютерної томографії (КТ). Перше дозволяє швидко виключити пневмоторакс, великий пневмомедіастинум, пневмоперитонеум або підшкірну емфізему, і це може бути дуже корисно в екстрених випадках для скорочення диференціальної діагностики. Останнє дозволяє виявляти ті самі знахідки, що й рентген, але з більшою чутливістю та точністю. ("Diagnostic and Therapeutic Approach to Post-Traumatic Tracheobronchial Injuries", 2021; Saritaş et al., 2021) Ще більш детальну рентгенологічну картину можливо отримати при використанні КТ з контрастуванням. Комп'ютерна томографія з контрастним підсиленням може безпосередньо виявити розрив трахеї, приблизно визначити його місце та ступінь, оцінити зміни або деформації стінки трахеї та хрящових кілець, а також визначити супутні пошкодження органів середостіння або медіастиніт. Також у деяких випадках стає в нагоді методика подвійного контрастування, яка також передбачає введення контрастної речовини у стравохід. Це допомагає виявити інвагінації стравоходу, які в свою чергу можуть прикривати дефект трахеї, а також діагностувати додаткові можливі ураження самого стравоходу. (Passera et al., 2023)

Хоча КТ надає цінну інформацію, бронхоскопія все ще залишається золотим стандартом невідкладної діагностики постінтубаційних ушкоджень трахеї. Важливо виконати її якомога швидше, одразу після появи підозри на ураження. Гнучка бронхоскопія дозволяє динамічно оцінити місце розташування, тяжкість та глибину ушкодження, виключи-

ти пошкодження м'яких тканин середостіння або стравоходу та правильно класифікувати ураження. У пацієнтів на штучній вентиляції легень базова бронхоскопічна оцінка може не виявити приховане ураження, яке прикрите манжетю або трубкою. Тому в таких випадках рекомендується провести детальну оцінку, включаючи спустошення повітря з манжети та маніпуляції з трубкою. (Tadié et al., 2010) Варто зазначити, що правильне лікування розриву трахеї неможливо спланувати без проведення як КТ, так і бронхоскопії. Тому виконання одного не виключає застосування іншого діагностичного методу, а доповнює один одного у комплексному підході до оцінки важкості та вибору тактики ведення пацієнта. ("Diagnostic and Therapeutic Approach to Post-Traumatic Tracheobronchial Injuries", 2021)

Критерії важкості

Наразі основною морфологічною класифікацією ушкоджень трахеї є модель G. Cardillo, остання модифікація якої вийшла у 2022 році. (Cardillo et al., 2022).

Таблиця 3. Переглянута морфологічна класифікація травм трахеї за G. Cardillo (2022 р.)

Клас	Морфологічний опис
I	Ураження слизового та підслизового шару трахеї без ознак підшкірної або медіастинальної емфіземи
II	Ураження всіх шарів трахеї з розвитком емфіземи, але без ушкодження стравоходу або ознак медіастиніту
IIIa	Розрив стінки трахеї на всю товщину з грижею м'яких тканин стравоходу або середостіння без пошкодження стравоходу або медіастиніту
IIIb	Ураження всіх шарів з ушкодженням стравоходу та/або розвитком медіастиніту
IV	Значне ушкодження всіх навколишніх тканин/перелом кілець трахеї

Вона включає в себе 4 класи, третій в свою чергу поділяється на два підкласи. Розподіл проходить в залежності від ступеню ушкодження стінки трахеї. Сама по собі модель не є рекомендацією щодо лікування і виключно

дозволяє визначити ступень морфологічного ушкодження. Як можна бачити класифікація включає в себе як і ушкодження самої трахеї, так і наявність медіастиніту та ушкодження стравоходу. У рекомендаціях самих авторів рекомендовано проводити оцінку за даною класифікацією виключно після комбінації рентгенологічного та ендоскопічного дослідження. (Cardillo et al., 2022) Однак враховуючи описані вдалі випадки консервативного ведення пацієнтів з розривами перевищувачими 4 см, а також варіабельність наявності емфіземи та медіастиніту, на нашу думку підхід до визначення важкості ураження повинен бути більш комплексним. Наша запропонована модель включає до себе поміж морфологічної оцінки ще й інші критерії, такі як оцінка ризику смертності за шкалою APACHE II, а також оцінки респіраторного індексу пацієнта. Серед морфологічних факторів оцінюються розмір дефекту та наявність емфіземи, так як через останній фактор вказує нам в свою чергу на наявність інших морфологічних ознак, таких як ураження всіх шарів або наявність кили стравоходу. На нашу думку такий підхід дозволяє більш комплексно оцінити стан пацієнта, та обрати необхідну тактику.

Таблиця 4. Модифікована шкала оцінки важкості ушкодження трахеї

Оцінювані фактори	Кількість балів		
	0 балів	1 бал	2 бали
APACHE II	0-10	10-20	більше 20
PaO ₂ /FiO ₂	більше 400	400-300	менше 300
Розмір дефекту	до 2 см	2-4 см	більше 4 см
Наявність емфіземи	відсутня	тільки підшкірна	підшкірна та медіастинальна

Інтерпретація результатів

0-3 бали: низький ризик, можливе консервативне ведення;
3-5 балів: середній ризик, розглянути можливість ендоскопічного лікування;
5 та більше балів: високий ризик: рекомендоване хірургічне усунення дефекту.

Як приклад: ситуація коли розрив за Cardillo припадає до II класу, але важкість його стану може не надати можливості для консервативної спроби лікування. В такому випадку оперативне закриття дефекту може врятувати пацієнта від розвитку медіастиніту та можливого летального кінця. Або навпаки: навіть при великих дефектах пацієнти не проявляють інших скарг, що дає можливість консервативного ведення, що в свою чергу є більш вигідним варіантом з точки зору реабілітації та утворенню стенозів трахеї.

Лікувальна тактика

У традиційній практиці, хірургічне втручання є основним методом лікування трахеї за умови ятрогенного розриву. Більшість медичних фахівців рекомендують першочергове проведення хірургічного лікування у пацієнтів з постінтубаційними ушкодженнями, вірячи, що раннє втручання може запобігти потенційно летальним ускладненням, зокрема медіастиніту та стенозу трахеї. Консервативне лікування зазвичай резервується для пацієнтів з меншими пошкодженнями, які стабільні з точки зору гемодинаміки та мають ураження трахеї довжиною менше 3 см.

В основі консервативної моделі лікування лежить попередження розвитку емфіземи та медіастиніту. Це досягається ефективною антибіотикотерапією, та інвазивною або неінвазивною вентиляцією легень. Також проводиться седативна терапія, яка допомагає пригнічувати кашель. Ентеральне харчування проводиться через назогастральний зонд. Санація трахеобронхіального дерева проводиться дуже обережно, тільки у випадку потреби, виключно за допомогою бронхоскопа. Поміж цих заходів консервативні варіанти включають спостереження, інтубацію, трахеостомію, накладення фібринового клею. Нанесення клею є інноваційною процедурою, запропонованою G. Cardillo та його колегами; вона складається з інстиляції фібринового герметика для безпосереднього покриття розриву через гнучку бронхоскопію. Незалежно від обраної консервативної методики, суворе спостереження за пацієнтами є надзвичайно важливим для раннього виявлення будь-якого клінічного погіршення.

Раніше ендоскопічні методи розглядалися лише як альтернатива хірургічному втручання у тих пацієнтів, важкість стану яких не дозволяла провести велике хірургічне втручання. Але завдяки задовільним результатам деякі лікарі вирішили розширити межі використання цієї методики. Ендоскопічне втручання полягає у встановленні металевих або силіконових стентів на термін від 4 до 8 тижнів, кліпування дефекту, або встановлення ендоскопічних зшиваючих апаратів. Ускладнення, згадані в літературі, включають міграцію стента, стеноз трахеї, слизову закупорку та місцеві інфекції. Якщо переваги перевищують ці ризики, стентування може бути альтернативою хірургічному втручання, що дозволяє провести місцеве лікування та відкласти оперативне втручання до поліпшення загального стану пацієнта, або навіть до остаточного відновлення, що зменшує смертність від захворювань, особливо серед кандидатів з високим ризиком на хірургічне втручання. Використання покритих нітинолом саморозширювальних металевих стентів (n-SEMS) (Vi et al., 2019) викликає особливий інтерес, оскільки, очевидно, вони краще адаптуються до дихальних шляхів, ніж силіконові стенти, що знижує ризик міграції та забезпечує надійне ущільнення сегмента трахеї.

Хірургічне втручання зазвичай включає в собі або ушивання дефекту, або резекцію ділянки з наступною пластикою. Більшість авторів вважають, що у пацієнтів зі швидким погіршенням клінічного стану, незалежно від попереднього консервативного або ендоскопічного лікування, слід проводити хірургічне втручання, ідеально – протягом 48 годин від моменту початкової події, для зниження рівня захворюваності та смертності. В літературі описані різні хірургічні підходи, такі як відкритий, відеоторакоскопічний (VATS) і ендотрахеальний. Вибір певного підходу залежить від місця і ступеня травми, терміну екстреності або необов'язкової ситуації, а також досвіду центру. Відкриті методи включають задньобічну правобічну торакотомію, яка традиційно використовується для невідкладних процедур та у випадках ураження середньої або нижньої третини трахеї, а та-

кож цервікотомію, запропоновану Angelillo-Mackinlay (Mangel & Madden, 2021) для ураження верхньої третини. VATS-техніки включають правобічну торакоскопію, а також трансцервікальний транстрахеальний підхід з використанням відеоасистенції, запропонований da Silva Costa та співавторами (Jorge et al., 2022), за допомогою ендоскопічного тримача голки та камери введеної через розріз трахеї.

Таблиця 5. Види лікувальних тактик при постінтубаційних ураженнях трахеї

Консервативне лікування	антибіотикотерапія; інвазивна та неінвазивна ШВЛ; седація; накладання фібринового клею.
Ендоскопічне лікування	встановлення стентів; кліпування дефекту; ендоскопічні самозшиваючі апарати.
Хірургічне втручання	ушивання дефекту; резекція ділянки з наступною пластикою.

Майже всі сучасні лікувальні моделі базуються на морфологічній класифікації G. Cardillo. Основні тези які можна виділити що до стратегії ведення: розриви I та II ступеню рекомендовано вести консервативно. Починаючи з III ступеню рекомендовано ендоскопічне або хірургічне втручання. (Grewal et al., 2019)

Однак також є доволі багато описаних випадків, де навіть дефекти стінки трахеї більше 4 см вдавалося вести консервативно. (Jorge et al., 2022) Тому, як було зазначено вище, при виборі лікувальної тактики можливо застосовувати більш розширену модель, яка включає в себе також і інші фактори пацієнта. Запропонована модель базується на певній кількості балів які може набрати пацієнт. Кожен фактор оцінюється від 0 до 2 балів. Мінімально можливо набрати 0 балів, максимально – 8. В залежності від набраної кількості визначається ступінь ризику для таких пацієнтів, і вже в свою чергу від цього ступеню можна визначитися з тактикою ведення таких пацієнтів.

Висновки

Післяінтубаційні розриви трахеї є рідкісними, але серйозними ускладненнями інтубації або трахеостомії. Ці ускладнення мають велике клінічне значення через високий рівень ускладнень та смертності.

Серед факторів ризику особливу увагу варто приділити механічним факторам, таким як вибір адекватного розміру трубки, перероздуття манжети, необґрунтоване використання провідника. Більшості з них можливо уникнути, дотримуючись правил та рекомендацій під час інтубації пацієнтів.

Дуже важливо підтримувати високий рівень підозри на ці ускладнення і якомога швидше проводити діагностичне обстеження пацієнтів з підозрою на ці ускладнення, застосовуючи як рентгенологічну, так і ендоскопічну оцінку, щоб виявити та характеризувати підозрювані ушкодження. Використання запропонованої лікувально-діагностичної моделі оцінки важкості стану пацієнта з ушкодженням трахеї може пришвидшити діагностичні пошуки та допомогти визначитися з лікувальною тактикою ведення даних пацієнтів.

Лікування постінтубаційних ушкоджень ще не має остаточних рекомендацій і є предметом подальших дискусій. Процедурні та інструментальні нововведення, а також прогрес у медицині, ймовірно, змінили традиційний підхід до лікування, розширивши використання консервативного лікування та впровадивши можливість ендоскопічного підходу, що має високий рівень успішності і малу кількість ускладнень. У таких умовах ендоскопічне стентування може бути життєздатною альтернативою хірургічному втручанню, а не резервним варіантом, що обмежує хірургічне лікування на пізніх стадіях або в разі неефективності інших методів. З іншого боку, хірургічні процедури стають все менш інвазивними, що призводить до зниження захворюваності та смертності порівняно з минулим. Саме тому запропоновані рекомендації щодо діагностики та ведення пацієнтів з ятрогенними ушкодженнями трахеї потребують подальшого дослідження та обговорення.

Фінансування

Це дослідження не отримало зовнішнього фінансування.

Конфлікт інтересів

Автори засвідчують відсутність конфліктів інтересів.

Згода на публікацію

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

ORCIDID та внесок авторів

[0009-0003-1993-0291](https://orcid.org/0009-0003-1993-0291) (A, B, C, D, E) Valentyn Sadovyi

[0000-0002-9667-1911](https://orcid.org/0000-0002-9667-1911) (A, B, E, F) Iurii

Kuchyn

[0000-0003-1185-6835](https://orcid.org/0000-0003-1185-6835) (A, B, C, E, F)

Kateryna Bielka

[0000-0001-6615-2339](https://orcid.org/0000-0001-6615-2339) (B, C, D, E) Dmytro

Sazhyn

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

- Beyoglu, M. A., Sahin, M. F., Turkkkan, S., Yazicioglu, A., & Yekeler, E. (2022). Complex Post-intubation Tracheal Stenosis in Covid-19 Patients. *Indian Journal of Surgery*, 84(4), 805–813. <https://doi.org/10.1007/s12262-022-03498-x>
- Bi, Y., Yu, Z., Ren, J., Han, X., & Wu, G. (2019). Metallic stent insertion and removal for post-tracheotomy and post-intubation tracheal stenosis. *La Radiologia Medica*, 124(3), 191–198. <https://doi.org/10.1007/s11547-018-0953-9>
- Borasio, P., Ardissonne, F., & Chiampo, G. (1997). Post-intubation tracheal rupture. A report on ten cases. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 12(1), 98–100. [https://doi.org/10.1016/S1010-7940\(97\)00111-5](https://doi.org/10.1016/S1010-7940(97)00111-5)
- Cardillo, G., Ricciardi, S., Forcione, A. R., Carbone, L., Carleo, F., Di Martino, M., Jaus, M. O., Perdichizzi, S., Scarci, M., Ricci, A., Dello Iacono, R., Lucantoni, G., & Galluccio, G. (2022). Post-intubation tracheal lacerations: Risk-stratification and treatment protocol according to morphological classification. *Frontiers in Surgery*, 9, 1049126. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2022.1049126>
- Chen, W., Li, J., Deng, R., & Chen, C. (2021). Case report: Tracheoesophageal fistula secondary to post-intubation tracheomegaly in a tetanus patient. *Annals of Palliative Medicine*, 10(4), 4922–4925. <https://doi.org/10.21037/apm-19-681>
- Diagnostic and therapeutic approach to post-traumatic tracheobronchial injuries. (2021). *Signa Vitae*. <https://doi.org/10.22514/sv.2021.015>
- Fernando, U., & Ramitha Jayasundara, J. M. (2019). Extremely rare case of anterior tracheal rupture following endotracheal intubation. *Sri Lankan Journal of Anaesthesiology*, 27(2), 160. <https://doi.org/10.4038/slja.v27i2.8403>
- Grewal, H. S., Dangayach, N. S., Ahmad, U., Ghosh, S., Gildea, T., & Mehta, A. C. (2019). Treatment of Tracheobronchial Injuries. *Chest*, 155(3), 595–604. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.07.018>
- Hasan, R., Islam, M. M., Hamid, T., Halim, M. R., Ahmed, K. N., Rahman, A. H., Hassan, S. B., Hoque, M. M., & Abdul Karim, F. M. (2022). Postintubation Tracheal Rupture – A Case Report. *Bangladesh Critical Care Journal*, 10(2), 163–165. <https://doi.org/10.3329/bccj.v10i2.62214>
- Jorge, N., Costa, L., Teixeira, S., Silva-Pinto, A., & Paiva, J. (2022). Tracheal Rupture After Trauma: A Successful Conservative Management. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.32681>
- Juneja, P., Ghiassi, K., Ramaswamy, S., & Kanoff, J. (2020). IATROGENIC TRACHEAL RUPTURE POST ENDOTRACHEAL INTUBATION CAUSING PNEUMOMEDIASTINUM IN A DOWN SYNDROME PATIENT. *Chest*, 158(4), A1920. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.08.1663>
- Jung, H., Durey, A., Han, S., & Kim, J. (2019). Tracheal rupture related to endotracheal intubation during cardiopulmonary resuscitation. *Journal of Emergencies, Trauma, and Shock*, 12(1), 58. https://doi.org/10.4103/JETS.JETS_34_18
- Katsantonis, N.-G., Kabagambe, E. K., Wootten, C. T., Ely, E. W., Francis, D. O., & Gelbard, A. (2018). Height is an independent risk factor for postintubation laryngeal injury: Height Related to Intubation Laryngeal Injury. *The Laryngoscope*, 128(12), 2811–2814. <https://doi.org/10.1002/lary.27237>
- Krämer, S., Broschewitz, J., Kirsten, H., Sell, C., Eichfeld, U., & Struck, M. F. (2020). Prognostic Factors for Iatrogenic Tracheal Rupture: A Single-Center Retrospective Cohort Study. *Journal of Clinical Medicine*, 9(2), 382. <https://doi.org/10.3390/jcm9020382>
- Kuridze, N., Etsadashvili, K., Minadze, E., Gonjilashvili, N., & Tserava, M. (2021). Iatrogenic tracheal rupture after extubation in the context of acute decompensated heart failure and cardiac device implantation: A case report. *Oxford Medical Case Reports*, 2021(7), omab051. <https://doi.org/10.1093/omcr/omab051>

Lee, J., Lee, H., & Lee, C. (2022). Iatrogenic tracheal laceration after endotracheal intubation: A case report focusing on diagnosis and anesthetic management. *Medical Biological Science and Engineering*, 5(2), 73–77. <https://doi.org/10.30579/mbse.2022.5.2.73>

Lowery, A. S., Malenke, J. A., Bolduan, A. J., Shinn, J., Wootten, C. T., & Gelbard, A. (2021). Early Intervention for the Treatment of Acute Laryngeal Injury After Intubation. *JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery*, 147(3), 232. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2020.4517>

Mangel, T. P., & Madden, B. P. (2021). Acute tracheal tear – A potential cause of spontaneous pneumomediastinum in patients with COVID-19. *Monaldi Archives for Chest Disease*. <https://doi.org/10.4081/monaldi.2021.1852>

Passera, E., Orlandi, R., Calderoni, M., Cassina, E. M., Cioffi, U., Guttadauro, A., Libretti, L., Pirondini, E., Rimessi, A., Tuoro, A., & Raveglia, F. (2023). Post-intubation iatrogenic tracheobronchial injuries: The state of art. *Frontiers in Surgery*, 10, 1125997. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2023.1125997>

Sarıtaş, T. B., Bezen, B. A., & Sivacı, R. G. (2021). Anesthesiologist's Horror Case: Postintubation Tracheal Rupture. *Journal of Anesthesiology and Reanimation Specialists' Society*. <https://doi.org/10.5222/jarss.2021.06025>

Schaeffer, C., Galas, T., Teruzzi, B., Sudrial, J., Allou, N., & Martinet, O. (2018). Iatrogenic Tracheal Rupture Caused by Emergency Intubation: A Case Report. *The Journal of Emergency Medicine*, 55(1), e15–e18. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2018.02.014>

Sheikh, S., & Baig, M. A. (2019). Iatrogenic Post-intubation Tracheal Injury: An Emergency Room Presentation in a 17-year-old Girl. *Eurasian Journal of Emergency Medicine*, 18(2), 112–114. <https://doi.org/10.4274/eajem.galenos.2019.25238>

Sitepu, J. A. K., & Wibowo, M. D. (2022). Tracheal Stenosis: A Case Report. *International Journal Of Scientific Advances*, 3(1). <https://doi.org/10.51542/ijscia.v3i1.15>

Tadić, J.-M., Behm, E., Lecuyer, L., Benhmamed, R., Hans, S., Brasnu, D., Diehl, J.-L., Fagon, J.-Y., & Guérot, E. (2010). Post-intubation laryngeal injuries and extubation failure: A fiberoptic endoscopic study. *Intensive Care Medicine*, 36(6), 991–998. <https://doi.org/10.1007/s00134-010-1847-z>

the STYLETO trial group, Jaber, S., Rollé, A., Godet, T., Terzi, N., Riu, B., Asfar, P., Bourenne, J., Ramin, S., Lemiale, V., Quenot, J.-P., Guitton, C., Prudhomme, E., Quemeneur, C., Blondonnet, R., Biais, M., Muller, L., Ouattara, A., Ferrandiere, M., ... De Jong, A. (2021). Effect of the use of an endotracheal tube and stylet versus an endotracheal tube alone on first-attempt intubation success: A multicentre, randomised clinical trial in 999 patients. *Intensive Care Medicine*. <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06417-y>

Опанасенко, М. С., Леванда, Л. І., & Кшановський, О. Е. (2016). ЯТРОГЕННІ ПОСТІНТУБАЦІЙНІ РОЗРИВИ ТРАХЕЇ. *Український пульмонологічний журнал*, 1(3), 76–82.

Diagnostic and treatment model of post-intubation injuries of the trachea

Sadovy Valentyn^{1,3}, Kuchyn Iurii¹, Bielka Kateryna^{1,2}, Szhyn Dmytro^{1,2}

¹Department of Surgery, Anesthesiology and Intensive Care, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

²KNP "Kyiv Maternity Hospital № 5", Kyiv, Ukraine

³University Clinic of Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Address for correspondence:

Sadovy Valentyn

E-mail: sadovyiv@gmail.com

Abstract: in medical practice, iatrogenic injuries caused by drugs or medical procedures are considered the most undesirable, as they are usually considered as intentional damage to the patient's health by the doctor. It is also impossible not to pay attention to the fact that such cases do not always have a favorable outcome. All this creates grounds for incorrect coverage of one's own record of failures and mistakes by specialists. The aim of the work was to study the available scientific data regarding iatrogenic post-intubation tracheal injuries and to form a diagnostic and treatment model of post-intubation tracheal injuries. Scientific articles, literature reviews and clinical cases of domestic and foreign authors

related to iatrogenic injuries of the trachea are analyzed in the work. Most of the studied sources were not published later than 2018. Post-intubation tracheal ruptures are a rare but serious complication of intubation or tracheostomy. Mechanical and anatomical factors are among the risk factors of these complications. Most of them can be avoided by following the rules and recommendations when intubating patients. The main standards in the diagnosis of iatrogenic injuries of the trachea are X-ray and endoscopic evaluation, which allow detecting and characterizing suspected injuries. The use of the proposed medical-diagnostic model for assessing the severity of the condition of a patient with a tracheal injury can speed up diagnostic searches and help determine the therapeutic tactics of managing patient data. Treatment of post-intubation injuries can be conditionally divided into conservative, endoscopic and surgical. Separately, it is desirable to note the tactics of endoscopic stenting, which is becoming a viable alternative to surgical intervention, and not a backup option. The world's routine approach to the problem of post-intubation complications obviously only adds to the difficulties in the prevention and management of such patients. By themselves, such complications are not very frequent, but still remain extremely threatening and can lead to fatal consequences. And, unfortunately, insufficient discussion of such cases makes it difficult to develop algorithms for managing such patients. The proposed model of diagnosis and management of patients aims to improve the quality of treatment of such patients and reduce the number of possible complications.

Keywords: [wounds and injuries](#), [intubation](#), [rupture](#), [safety](#), [operating room](#).



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

This article is an **open access**
article distributed under the terms

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

UDC: 616.36-008.847.9-06-085:615.272:[615.246.6:579.82

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.3\(141\).2023.70-78](https://doi.org/10.32345/USMYJ.3(141).2023.70-78)

Received: March 06, 2023

Accepted: June 29, 2023

Динаміка показників кишкової проникливості у пацієнтів з метаболічно-асоційованою жировою хворобою печінки у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу

Павловський Леонід, Чернявський Володимир, Тищенко Вікторія, Гвоздецька Леся

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

Address for correspondence:

Pavlovskiy Leonid

E-mail: Leonya09@i.ua

Анотація: відомо, що у хворих з метаболічно-асоційованою жировою хворобою печінки (МАЖХП) частіше, ніж у здорових осіб, зустрічається підвищена проникність кишкової стінки, яка впливає на перебіг та прогресування МАЖХП. У зв'язку з цим метою нашої роботи стало дослідження впливу пробіотиків та кишкового антибіотика – рифаксиміну на загальний рівень зонуліну, окклюдину, інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) та лактулозно-манітоловий індекс у пацієнтів з МАЖХП в поєднанні з ЦД 2-го типу. У дослідженні взяли участь 60 хворих з МАЖХП у поєднанні з ЦД 2-го типу, які були розподілені на дві групи. Пацієнтам обох груп в якості лікування був призначений прийом метформіну в дозі 500 мг 2 рази на добу та гіпокалорійна дієта з щоденним дефіцитом 400-500 ккал в поєднанні з 30-хвилинною ходьбою 5 разів на тиждень. Крім того, пацієнти другої групи додатково приймали комбінований синбіотик (*S.boulardii*, *L.acidophilus*, *L.rhamnosus*, інулін) 1 капсула 2 рази на день 3 місяці та рифаксимін 200 мг 2 таблетки 3 рази на добу 14 днів. До контрольної групи увійшли 20 здорових добровольців. За допомогою методу ELISA в плазмі обох груп був визначений загальний рівень зонуліну, окклюдину та ІЛ-6 до та через 3 місяці після лікування. Рівень кишкової проникливості досліджувався з використанням лактулозно-манітолового тесту. У пацієнтів з МАЖХП у поєднанні з ЦД 2-го типу рівень зонуліну, окклюдину, ІЛ-6 та лактулозно-манітоловий індекс були достовірно підвищені у порівнянні з контрольною групою ($p < 0,001$). У пацієнтів, які приймали пробіотики та рифаксимін, рівень зонуліну, окклюдину, ІЛ-6 та лактулозно-манітоловий індекс достовірно знизилися у порівнянні з пацієнтами, які не приймали їх ($p < 0,001$). У пацієнтів з МАЖХП у поєднанні з ЦД 2-го типу підтверджена ефективність пробіотичної терапії та рифаксиміну у покращенні стану кишкової епітеліальної проникності.

Ключові слова: non-alcoholic fatty liver disease, zonulin, occludin, interleukin-6, permeability, probiotics, rifaximin.

Вступ

МАЖХП є одним із найпоширеніших захворювань у медицині (Younossi et al., 2018). Вона зустрічається у 30 – 100 % хворих з ожирінням, 10 – 75 % хворих на ЦД 2-го типу, 20 – 92 % у пацієнтів з гіперліпідемією, а та-

кож у 10 – 24 % практично-здорових людей (Bellentani, 2017). Крім цього, МАЖХП є інтегральною ланкою, що зв'язує між собою ЦД 2-го типу, інсулінорезистентність (ІР), метаболічний синдром, серцево-судинні захворювання. На сьогодні все більшу увагу привертає

взаємозв'язок між печінкою та кишечником, так звана вісь «печінка-кишечник». Це не дивно, адже печінка і кишечник є важливими органами, які за рахунок окисних процесів, активного функціонування мікробіоти та екскреції продуктів метаболізму знешкоджують екзо- та ендотоксини. Порушення синхронної роботи цих органів призводить до змін як у значених системах, так і в організмі в цілому.

Сьогодні існує достатньо даних, щодо ролі підвищеної проникності кишкової стінки в розвитку та прогресуванні МАЖХП (Albillos et al., 2020). Насамперед, проникність кишкового епітеліального бар'єру тісно пов'язана з рівнем ліпополісахарид-зв'язуючого білка, надмірна продукція якого характерна для пацієнтів з МАЖХП (Wong et al., 2015). Крім того, при розвитку неалкогольного стеатогепатиту відзначається збільшення кількості грам-негативних бактерій роду *Bacteroidetes*, які є можливими джерелами ендотоксину, що також регулює проникність епітеліального бар'єру кишечника (Boursier et al., 2016).

Мікробіота кишечника і виділені нею ендотоксини беруть участь в механізмі розвитку інсулінорезистентності, зокрема, через взаємодію між ліпополісахаридом і рецепторами TLR4 (Toll-like receptor 4), які знаходяться на поверхні гепатоцитів, моноцитів, тучних клітин, В-клітин, клітин епітелію кишечника (Kim et al., 2010). Як відомо, зонулін та окклюдин є одними із основних білків, що реалізують механізм «воріт кишечника» і впливають на щільність з'єднань між ентероцитами (Tripathi et al., 2009). Транслокація ліпополісахаридів сприяє зменшенню кількості білків зонуліну і окклюдину, що призводить до підвищення кишкової проникності. Зміни кишкової мікробіоти відіграють важливу роль в індукції і прогресуванні ураження печінки, доповнюючи шкідливу дію безпосередніх етіологічних чинників. Таким чином, корекція кількісного та якісного складу кишкової мікробіоти є однією із потенційних стратегій лікування МАЖХП. Такі висновки були зроблені в результаті досліджень, які продемонстрували позитивну роль «корисних» бактерій у лікуванні МАЖХП (Eslamparast et al., 2013).

Існують дані, щодо ролі керамідів в розвитку IP, ЦД 2-го типу та МАЖХП (Pavlovskiy et al., 2020). Зокрема, завдяки зниженню експресії рецепторів GLUT-4, порушенню β -окисненню жирів і накопиченню тригліцеридів в гепатоцитах, розвитку оксидативного стресу, мітохондріальної дисфункції та апоптозу (Chaurasia et al., 2015; Pagadala et al., 2012).

Мета

Дослідити вплив різних пробіотичних штамів та кишкового антибіотика – рифаксиміну на ступінь кишкової проникності та перебіг МАЖХП, шляхом визначення основних маркерів підвищеної кишкової проникності – зонуліну, окклюдину, IL-6 та лактулозно-манітолового індексу.

Матеріали та методи

Роботу виконано на кафедрі внутрішньої медицини №1 НМУ ім. О. О. Богомольця з 2020 по 2022 рік. В дослідженні прийняло участь 60 пацієнтів (30 жінок та 30 чоловіків) з МАЖХП у поєднанні з ЦД 2-го типу. До контрольної групи увійшли 20 здорових добровольців. Діагноз МАЖХП встановлювався за результатами виявлення ознак стеатозу при УЗД, УЗД-стеатометрії (Ultrasign soneus P7), а також на підставах виявлення підвищеної активності АЛТ, АСТ у пацієнтів з ознаками метаболічної дисрегуляції, інсулінорезистентністю або встановленим ЦД 2-типу. Коефіцієнт затухання (КЗ) при стеатометрії відповідав наступним ступеням стеатозу: S_1 – легкий стеатоз КЗ 2,20 – 2,29 дБ/с, S_2 – помірний КЗ 2,30 – 2,90 дБ/см і S_3 – важкий КЗ > 2,90 дБ/см. Діагноз ЦД 2-го типу встановлювався на основі підвищеного рівня глюкози крові натще $\geq 7,0$ ммоль/л, збільшення її після тесту з навантаженням > 11,1 ммоль/л, а також підвищеного глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) $\geq 6,5$ %. Критеріями виключення з дослідження були: вірусні, паразитарні, бактеріальні, токсичні (алкогольні), медикаментозні гепатити, вродженні, метаболічні захворювання печінки, пацієнти з декомпенсованим ЦД 2-го типу та інсулінозалежні пацієнти.

Для визначення рівня фракції керамідів C16:0, C18:0, C24:1 був використаний метод рідинної хроматографії з мас-спектрометрією (Shimadzu Nexera X2 UHPLC, Shimadzu LCMS-8045 mass-spectrometer). Визначен-

ня проводилось згідно методики Kasumov (Kasumov et al., 2010).

Для кількісного визначення зонуліну, окклюдину та ІЛ-6 в сироватці використовувався метод ELISA.

Кишкову проникливість було досліджено шляхом проведення лактулозно-манітолового тесту згідно методу Generoso. (Generoso et al., 2003). Тест був проведений вранці після 12-годинного утримання від їжі та нікотину. Після збору сечі вранці, пацієнтам був запропонований розчин лактулозного сиропу з 5 г та 2 г манітолу. Через 6 годин після прийому розчину, був зібраний повторний аналіз сечі. Лактулозно-манітоловий індекс більше 0,03 вважався ознакою підвищеної кишкової проникливості.

Пацієнти з МАЖХП у поєднанні з ЦД 2-го типу були поділені на дві групи. Першій групі було рекомендовано прийом метформіну у дозі 500 мг 2 рази на добу та зниження маси тіла, шляхом зміни раціону харчування за рахунок гіпокалорійної дієти та фізичних навантажень (дозовані аеробні фізичні вправи 150-200 хв/тиж). Друга група пацієнтів окрім вищевказаного лікування приймала додатково синбіотик, який містив такі штами як: *S.bouardii* ($2,5 \times 10^9$ КУО), *L.acidophilus* ($2,5 \times 10^9$ КУО), *L.rhamnosus* (1×10^9 КУО), а також

інулін (25 мг) – по 1 капсулі 2 рази на день протягом 3 місяців та рифаксимін у дозі 200 мг 2 таблетки 3 рази на добу 14 днів. Оцінка біохімічних показників та рівня зонуліну, окклюдину, ІЛ-6 і лактулозно-манітолового індексу здійснювалася на початку та через 3 місяці +/- 10 днів після лікування.

Статистичну обробку результатів було виконано за допомогою комп'ютерної програми Med Stat версія 5.2 (НМУ ім. О. О. Богомольця, Київ). Кількісні змінні описували середнім арифметичним значенням (X) з середнім відхиленням (SD). Для визначення характеру розподілу отриманих даних використовували критерій Шапіро-Уїлка. Для показників, які не виявили відмінностей розподілу значень від нормального використовувався t-критерій Стьюдента для незалежних вибірок. Для визначення залежності між змінними проводили кореляційний аналіз з розрахунком коефіцієнта рангової кореляції Спірмена (r).

Результати

При порівнянні пацієнтів основної групи з контрольною, були виявлені достовірні відмінності в індексі маси тіла, а також в лабораторних та інструментальних показниках. Основні характеристики пацієнтів обох груп наведені в табл. 1.

Таблиця 1. Порівняльна характеристика обох груп ($X \pm SD$)

Показники	МАЖХП з ЦД 2-го типу (n=60)	Контрольна група (n=20)	p
Стать	30 чоловіків та 30 жінок	10 чоловіків та 10 жінок	$p < 0,05$
Вік	$55 \pm 2,2$	$53 \pm 2,3$	$p > 0,05$
ІМТ кг/м ²	$30 \pm 1,2$	$23 \pm 1,2$	$p < 0,001$
КЗ дБ/см	$2,61 \pm 0,5$	$2,13 \pm 0,5$	$p < 0,001$
НbA _{1c} , %	$6,8 \pm 0,2$	$5,1 \pm 0,1$	$p < 0,001$
Глюкоза крові ммоль/л	$6,5 \pm 0,3$	$5,0 \pm 0,3$	$p < 0,001$
АСТ ОД/л	$60 \pm 3,5$	$34 \pm 3,4$	$p < 0,001$
АЛТ ОД/л	$65 \pm 2,8$	$28 \pm 3,1$	$p < 0,001$
Цераміди С16:0 мкмоль/л	$0,5 \pm 0,1$	$0,13 \pm 0,03$	$p < 0,001$
Цераміди С18:0 мкмоль/л	$0,14 \pm 0,01$	$0,03 \pm 0,01$	$p < 0,001$
Цераміди С24:1 мкмоль/л	$1,5 \pm 0,1$	$0,05 \pm 0,02$	$p < 0,001$
Зонулін (нг/мл)	$7,8 \pm 0,6$	$3,9 \pm 0,5$	$p < 0,001$
Окклюдин (нг/мл)	$4,2 \pm 0,3$	$2,9 \pm 0,3$	$p < 0,001$
ІЛ-6 (пг/мл)	$4,5 \pm 0,3$	$2,5 \pm 0,5$	$p < 0,001$

Примітки: НbA_{1c} – глікований гемоглобін; АСТ – аспаратамінотрансфераза; АЛТ – аланінамінотрансфераза; ІМТ – індекс маси тіла

Кількісні зміни АЛТ, АСТ та стеатометрії до та через 3 місяці після лікування наведені в табл. 2.

В результаті лікування у пацієнтів обох груп відмічалось динамічне покращення лабораторних та інструментальних маркерів МАЖХП. Проте, у групі пацієнтів, що приймали пробіотики та рифаксимін, було відмічено достовірне зниження активності АСТ, АЛТ, та КЗ у порівнянні з пацієнтами першої групи ($p < 0,05$).

Кількісні характеристики різних фракцій керамідів в обох групах до та після лікування представлені в табл. 3.

При порівнянні концентрації керамідів в обох групах до лікування, виявлено, що різниця керамідів С16:0, С18:0, С24:1 була статистично незначущою ($p > 0,05$). На фоні проведеного лікування концентрація керамідів С16:0, С18:0, С24:1 достовірно зменшилася в обох групах, найбільше у пацієнтів другої групи ($p < 0,05$).

Загальний рівень зонуліну плазми крові в двох групах до та через 3 місяці після лікування наведений на рис. 1.

При кількісному дослідженні рівня зонуліну в сироватці крові було виявлено, що

у пацієнтів, які додатково приймали пробіотичну терапію разом з рифаксиміном, рівень зонуліну був нижче у порівнянні з групою пацієнтів, які не приймали цю терапію $5,5 \pm 0,2$ і $6,1 \pm 0,2$ нг/мл відповідно ($p < 0,05$).

Загальний рівень окклюдину плазми крові в двох групах до та через 3 місяці після лікування наведений на рис. 2.

При кількісному дослідженні рівня окклюдину в сироватці крові було виявлено, що пацієнти, які додатково приймали пробіотичну терапію разом з рифаксиміном рівень окклюдину був нижче ніж пацієнтів, які не приймали цю терапію $3,2 \pm 0,2$ і $3,6 \pm 0,2$ нг/мл відповідно ($p < 0,05$).

Загальний рівень ІЛ-6 плазми крові в двох групах до та через 3 місяці після лікування наведений на рис. 3.

При кількісному дослідженні рівня ІЛ-6 плазми крові було виявлено, що у пацієнтів, які додатково приймали пробіотичну терапію разом з рифаксиміном, рівень ІЛ-6 був достовірно нижче ніж пацієнтів, які не приймали цю терапію $3,5 \pm 0,2$ і $3,9 \pm 0,2$ пг/мл відповідно ($p < 0,05$).

При проведенні лактулозно-манітолового тесту було виявлено, що у обох групах пацієнтів

Таблиця 2. Порівняльна характеристика основних груп ($X \pm SD$)

Показники	Перша група (n=30)		Друга група (n=30)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
АСТ ОД/л	$62 \pm 2,0$	$55 \pm 2,5^*$	$61 \pm 2,5$	$45 \pm 1,5^*$
АЛТ ОД/л	$64 \pm 1,5$	$54 \pm 1,8^*$	$63 \pm 2,0$	$40 \pm 2,0^*$
КЗ ДБ/см	$2,64 \pm 0,3$	$2,6 \pm 0,2^*$	$2,62 \pm 0,2$	$2,55 \pm 0,2^*$

Примітки: * $p < 0,05$ – різниця щодо показників контрольної групи є статистично значущою.

Таблиця 3. Порівняльна характеристика фракцій керамідів С16:0, С18:0, С24:1 мкмоль/л ($X \pm SD$)

Показник	Перша група (n=30)	Друга група (n=30)	Перша група (n=30)	Друга група (n=30)
	До лікування		Після лікування	
С16:0	$0,50 \pm 0,03^*$	$0,53 \pm 0,2^*$	$0,40 \pm 0,04^{**}$	$0,25 \pm 0,04^{**}$
С18:0	$0,14 \pm 0,01^*$	$0,15 \pm 0,02^*$	$0,083 \pm 0,009^{**}$	$0,062 \pm 0,008^{**}$
С24:1	$1,5 \pm 0,05^*$	$1,4 \pm 0,02^*$	$1,33 \pm 0,02^{**}$	$1,2 \pm 0,06^{**}$

Примітки: * $p > 0,05$ – різниця щодо показників контрольної групи є статистично незначущою;

** $p < 0,05$ – різниця щодо показників контрольної групи є статистично значущою.

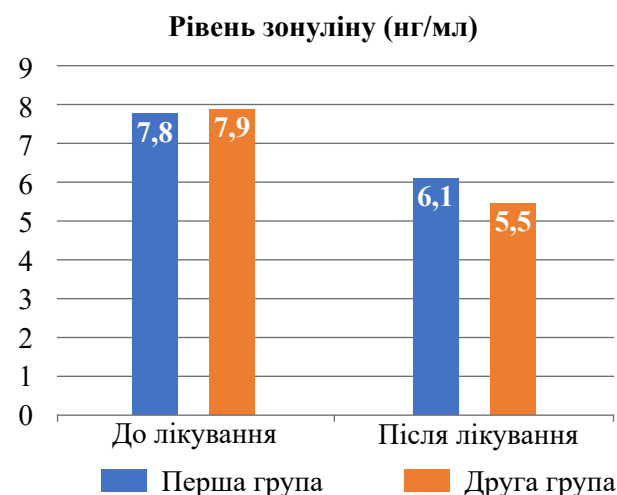


Рис. 1. Порівняльна характеристика рівня зонуліну плазми крові в обох групах ($X \pm SD$)

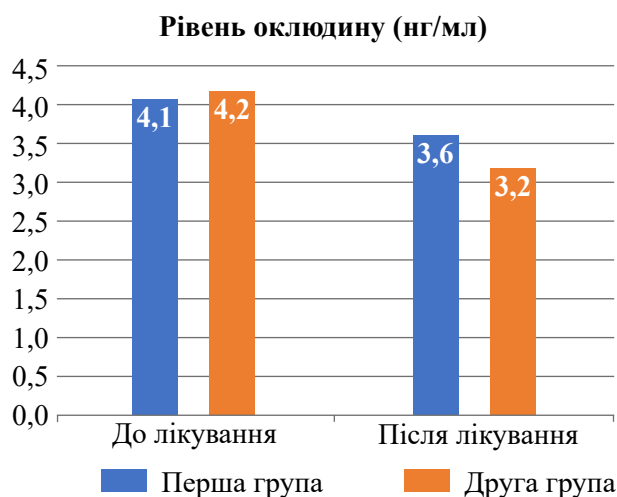


Рис. 2. Порівняльна характеристика рівня оклюдину плазми крові в обох групах ($X \pm SD$)

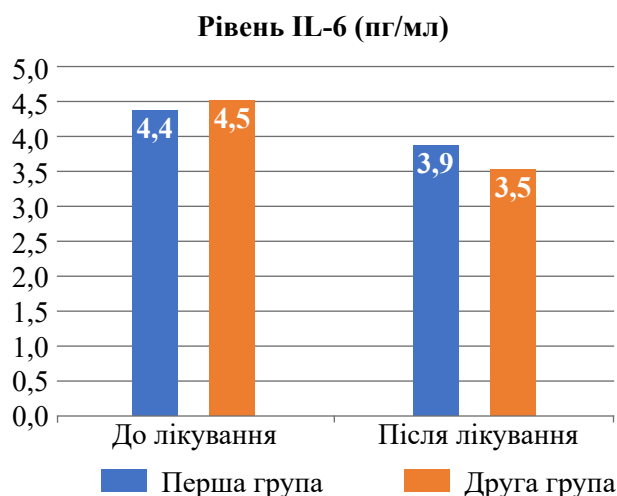


Рис. 3. Порівняльна характеристика рівня ІЛ-6 плазми крові в обох групах ($X \pm SD$)

ентів на початку лікування лактулозно-манітоловий індекс був достовірно підвищений у порівнянні з контрольною групою ($p < 0,001$). Проте у пацієнтів, які приймали пробіотики та рифаксимін, лактулозно-манітоловий індекс через 3 місяці був достовірно нижче у порівнянні з пацієнтами, які не приймали цю терапію 0,03 (0,04; 0,05) та 0,05 (0,04; 0,06) ($p < 0,001$) відповідно (рис. 4).

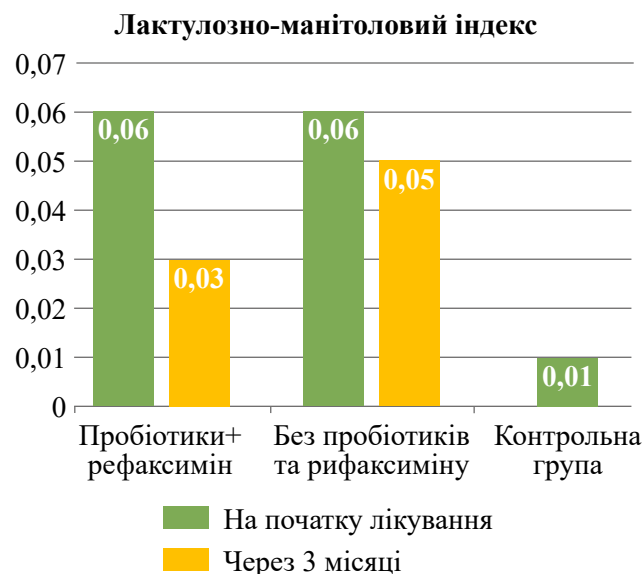


Рис. 4. Порівняльна характеристика лактулозно-манітолового індексу в обох групах

Під час аналізу кореляційних зв'язків було виявлено такі зміни. Показник сироваткового зонуліну та оклюдину слабо корелювали з $HbA1c$ та помірно з КЗ, глюкозою крові, АСТ і АЛТ ($p < 0,05$). В той же час показник ІЛ-6 помірно корелював зі всіма досліджуваними параметрами ($p < 0,05$) (табл. 4).

Обговорення

Сьогодні МАЖХП є однією із головних проблем в сучасній медицині, що має прогресуючий перебіг і призводить до розвитку стеатогепатиту та цирозу. Розвиток МАЖХП чітко пов'язаний з ЦД 2-го типу, інсулінорезистентністю, серцево-судинними захворюваннями.

На теперішній час однією із основних версій, яка пояснює розвиток МАЖХП є, так звана, «мультиударна» теорія. В основі якої, важливу роль відіграє порушення гомеостазу кишечника. Як відомо, кишечник є захисним бар'єром, так званими, «воротами», які зат-

Таблиця 4. Кореляційні зв'язки зонуліну, окклюдину та ІЛ-6

Показники	Зонулін	Окклюдин	ІЛ-6	p
КЗ ДБ/см	r = 0,345	r = 0,310	r = 0,482	p < 0,05
HbA _{1c} , %	r = 0,268	r = 0,252	r = 0,320	p < 0,05
Глюкоза ммоль/л	r = 0,305	r = 0,225	–	p < 0,05
АСТ ОД/л	r = 0,360	r = 0,330	r = 0,369	p < 0,05
АЛТ ОД/л	r = 0,390	r = 0,360	r = 0,390	p < 0,05
Зонулін нг/мл	–	r = 0,380	r = 0,305	p < 0,05
Окклюдин нг/мл	r = 0,380	–	r = 0,340	p < 0,05
ІЛ-6 пг/мл	r = 0,305	r = 0,305	–	p < 0,05

римують і знешкоджують велику кількість токсинів та потенційно небезпечних бактерій. У зв'язку з перманентним контактом з зовнішнім середовищем, бар'єр кишечника може послаблюватись, що призводить до підвищеної його проникності і розвитку численних захворювань. Так, існують дані щодо ролі синдрому «протікаючого кишечника» у розвитку шкірних захворювань, інсулінорезистентності, ожиріння та ін. (Hiroshi, 2016). Також підвищення кишкової проникності призводить до захворювань печінки у зв'язку з тим, що більше 70% крові печінка отримує від кишечника через порталну вену.

Одні з ключових структурних білків, які забезпечують кишковий бар'єр є зонулін та окклюдин. Саме ці білки утворюють щільні контакти між кишковими клітинами, роблячи кишечник непроникним для патогенної кишкової мікробіоти та токсинів. Однак, при порушенні цілісності кишкового епітелію, зонулін та окклюдин проникають у кровотік, тим самим сигналізуючи про підвищення кишкової проникності. Зв'язок підвищеного рівня зонуліну та окклюдину, як маркерів кишкової проникності, був виявлений при ЦД 2-го типу та інсулінорезистентності. Так, наприклад, одне дослідження продемонструвало кореляцію між рівнем прозапальних цитокінів (гаптоглобін, ІЛ-6, фактор некрозу пухлини альфа – TNF- α) та рівнем зонуліну у пацієнтів з ожирінням (Zak-Gołab et al., 2013).

Серед одних з можливих механізмів розвитку підвищеної кишкової проникності є дисбіоз кишечника, стан, який характеризується порушенням кількісної та якісної рівноваги кишкової мікробіоти (Machado et al., 2016). Роль дисбіозу в розвитку МАЖХП була доведена в численних дослідженнях, що дало підстави до розробки нових підходів до лікування пацієнтів з МАЖХП. Такі висновки спираються на дані досліджень, що продемонстрували потенційну роль пробіотиків у зниженні активності АЛТ, АСТ, покращення інсуліночутливості та корекції дисліпідемії (Monem et al., 2017; Gao et al., 2016). Окрім цього, в ряді досліджень було доведено, що додавання пробіотиків до основного лікування пацієнтам з МАЖХП сприяло зниженню рівня прозапальних цитокінів (Kobyliak et al., 2018). Важливе значення також має вплив кишкового антибіотика – рифаксиміну на запальний процес, що виникає паралельно з підвищеною кишковою проникністю. Так, прийом рифаксиміну пацієнтами з неалкогольним стеатогепатитом, асоціювався зі зниженням рівня ІЛ-6, TNF- α , цитокератину-18. Крім цього, в результаті лікування рифаксиміном також спостерігалося зниження активності трансаміназ (Abdel-Razik et al., 2018).

У нашому дослідженні було виявлено підвищений рівень зонуліну, окклюдину, ІЛ-6 та лактулозно-манітоловий індекс у пацієнтів з МАЖХП в поєднанні з ЦД 2-го типу. Також в ході нашого дослідження були знайдені слаб-

кі та помірні кореляційні зв'язки між зонуліном, окклюдином і ІІ-6 з основними лабораторними (АЛТ, АСТ, глюкоза крові, НbA_{1c}) та інструментальними (КЗ) показниками ($p < 0,05$). Крім цього, результати дослідження довели, що додатковий прийом синбіотика (*S.boulardii*, *L.acidophilus*, *L.rhamnosus*, інулін) та рифаксиміну разом з основною терапією сприяє зниженню загального рівня зонуліну, окклюдину, ІІ-6 та лактулозно-манітолового індексу у пацієнтів з МАЖХП та ЦД 2-го типу. Також у пацієнтів на фоні цього лікування знизилась активність АЛТ і АСТ та покращились результати стеатометрії.

Висновок

За результатами нашого дослідження можна зробити висновок, що у пацієнтів з МАЖХП у поєднанні з ЦД 2-го типу спостерігається підвищений рівень зонуліну, окклюдину, ІІ-6 та лактулозно-манітоловий індекс. Пацієнти, які додатково приймали пробіотики та рифаксимін, рівень зонуліну, окклюдину, ІІ-6 та лактулозно-манітоловий індекс у них знизився, що свідчить про ефективність дано-

го підходу лікування у покращенні кишкової проникності та перебігу МАЖХП.

Фінансування

Дана стаття не отримувала зовнішнього фінансування.

Конфлікт інтересів

Відсутній.

Згода на публікацію

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

ORCID ID та внесок авторів

[0000-0001-7121-5867](https://orcid.org/0000-0001-7121-5867) (A, B, C) Leonid Pavlovskyi

[0000-0001-5831-8810](https://orcid.org/0000-0001-5831-8810) (A, E, F) Volodymyr Chernyavskyi

[0000-0002-4157-4428](https://orcid.org/0000-0002-4157-4428) (A, C, E) Victoria Tischenko

[0000-0002-3973-762X](https://orcid.org/0000-0002-3973-762X) (A, B, E) Lesia Hvozdetzka

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

Abdel Monem, S.M. (2017). Probiotic Therapy in Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis in Zagazig University Hospitals. *Euroasian Journal of Hepato-Gastroenterology*, 7 (1). 101-106. doi: 10.5005/jp-journals-10018-1226.

Abdel-Razik, A., Mousa, N., Shabana, W., Refaey, M., Elzebery, R., Elhelaly, R., Zalata K., Abdelsalam, M., A Eldeeb, A., Awad, M., Elgamal, A., Attia, A., El-Wakeel N., Eldars, W. (2018). Rifaximin in nonalcoholic fatty liver disease: hit multiple targets with a single shot. *Euroasian Journal of Hepato-Gastroenterology*, 30(10). 1237-1246. doi: 10.1097/MEG.0000000000001232.

Albillos, A., de Gottardi, A., Rescigno, M. (2020). The gut-liver axis in liver disease: pathophysiological basis for therapy. *Journal of Hepatology*, 72(3). 558-577. doi: 10.1016/j.jhep.2019.10.003.

Bellentani, S. (2017). The epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. *Liver international*, 37 Suppl 1:81-84. doi: 10.1111/liv.13299.

Boursier, J., Mueller, O., Barret, M., Machado, M., Fizanne, L., Araujo-Perez, F., Guy, C., Seed, P., Rawls, J., David, L., Hunault, G., Oberti, F., Calès, P., Diehl, A. (2016). The severity of nonalcoholic fatty liver disease is associated with gut dysbiosis and shift in the metabolic function of the gut microbiota. *Hepatology*, 63(3). 764-775. doi: 10.1002/hep.28356.

Chaurasia, B., Summers, S. (2015). «Ceramide – Lipotoxic Inducers of Metabolic Disorders». *Trends in Endocrinology & Metabolism*, Vol. 26, No. 10. doi: 10.1016/j.tem.2015.07.006.

Colombini, M. (2010). «Ceramide channels and their role in mitochondria-mediated apoptosis». *Biochimica et Biophysica Acta*, Volume 1797, Issues 6–7, Pages 1239-1244. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbabi.2010.01.021>.

Eslamparast, T., Eghtesad, S., Hekmatdoost, A., Poustchi, H. (2013). Probiotics and Nonalcoholic Fatty liver Disease. *Middle East journal of digestive diseases*, 5(3). 129–136. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3990183/>.

Gao, X., Zhu, Y., Wen, Y., Liu, G., Wan, C. (2016). Efficacy of probiotics in non-alcoholic fatty liver disease in adult and children: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Hepatology research*, 46. 1226–1233. doi: 10.1111/hepr.12671.

Generoso, M. De Rosa, M., De Rosa, R., De Magistris, L., Secondulfo, M., Fiandra, R., Carratù, R., Carteni, M. (2003). Cellobiose and lactulose coupled with mannitol and determined using ion-exchange chromatography with pulsed

amperometric detection, are reliable probes for investigation of intestinal permeability. *Journal of chromatography, B, Analytical technologies in the biomedical and life sciences*, 783(2). 349-57. doi: 10.1016/s1570-0232(02)00766-3.

Hiroshi, F. (2016). Increased Intestinal Permeability and Decreased Barrier Function: Does It Really Influence the Risk of Inflammation? *Inflammatory intestinal diseases*, 1(3). 135–145. doi: 10.1159/000447252.

Kasumov, T., Huang, H., Chung, Y., Zhang, R., McCullough, A., Kirwan, J. (2010). «Quantification of ceramide species in biological samples by liquid chromatography electrospray ionization tandem mass spectrometry». *Analytical Biochemistry*, 401. 154–161. doi: 10.1016/j.ab.2010.02.023.

Kim, J., Sears, D. (2010). TLR4 and Insulin Resistance. *Gastroenterology research and practice*, 2010:212563. doi: 10.1155/2010/212563.

Kobyliak, N., Abenavoli, L., Mykhalchyshyn, G., Kononenko, L., Boccuto, L., Kyriienko, D., Dynnyk, O. (2018). A Multi-strain Probiotic Reduces the Fatty Liver Index, Cytokines and Aminotransferase levels in NAFLD Patients: Evidence from a Randomized Clinical Trial. *J Journal of gastrointestinal and liver diseases: JGLD*, 27(1). 41-49. doi: 10.15403/jgld.2014.1121.271.kby.

Machado, V., Cortez-Pinto, H. (2016). Diet, Microbiota, Obesity, and NAFLD: A Dangerous Quartet. *International journal of molecular sciences*, 17(4). 481. doi: 10.3390/ijms17040481.

Pagadala, M., Kasumov, T., McCullough, A., Zein, N., Kirwan, H. (2012). «Role of ceramides in nonalcoholic fatty liver disease». *Trends in Endocrinology and Metabolism*, Vol. 23, No. 8. doi: 10.1016/j.tem.2012.04.005.

Pavlovskiy, L. Shypulin, V., Chernyavskiy, V., Linevska, K. (2020). The effect of different treatment strategies in patients with non-alcoholic fatty liver disease in combination with insulin resistance and type 2 diabetes mellitus on ceramide concentration. *Збірник наукових праць ЛОГОС, Травень 2020*, с. 15-20, doi:10.36074/15.05.2020.v3.05.

Tripathi, A., Lammers, K., Goldblum, S., Shea-Donohue, T., Netzel-Arnett, S., Buzza, M., Antalis, T., Vogel, S., Zhao, A., Yang, S., Arrietta, M., Meddings, J., Fasano A. (2009). Identification of human zonulin, a physiological modulator of tight junctions, as prehaptoglobin-2. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(39). 16799-804. doi: 10.1073/pnas.0906773106.

Wong, V., Wong, G., Chan, H., Yeung, D., Chan, R., Chim, A., Chan, C., Tse, Y., Woo, J., Chu, W., Chan, H. (2015). Bacterial endotoxin and nonalcoholic fatty liver disease in the general population: a prospective cohort study. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 42(6). 731-40. doi: 10.1111/apt.13327.

Younossi, Z., Anstee, Q., Marietti, M., Hardy, T., Henry, L., Eslam, M., George, J., Bugianesi, E. (2018). Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 15(1). 11-20. doi: 10.1038/nrgastro.2017.109.

Zak-Gołąb, A., Kocełak, P., Aptekorz, M., Zientara, M., Juszczak, L., Martirosian, G., Chudek, J., Olszanecka-Glinianowicz, M. (2013). Gut microbiota, microinflammation, metabolic profile, and zonulin concentration in obese and normal weight subjects. *International journal of endocrinology*, 2013:674106. doi: 10.1155/2013/674106.

Dynamics of intestinal permeability indicators in patients with metabolic-associated fatty liver disease in combination with type 2 diabetes

Pavlovskiy Leonid, Chernyavskiy Volodymyr, Tyshchenko Victoria, Lesya Gvozdetska

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

Address for correspondence:

Pavlovskiy Leonid

E-mail: Leonya09@i.ua

Abstract: it is known that increased permeability of the intestinal wall affects the course and progression of fatty liver disease more often in patients with metabolically associated fatty liver disease (MAFLD) than in healthy individuals. In this regard, the aim of our work was to investigate the effect of probiotics and an intestinal antibiotic – rifaximin on the total level of zonulin, occludin, interleukin-6 (IL-6) and the lactulose-mannitol ratio in patients with MAFLD in combination with type 2 diabetes. The study involved 60 patients with MAFLD in combination with type 2 diabetes,

who were divided into two groups. Patients in both groups were treated with metformin at a dose of 500 mg 2 times a day and a hypocaloric diet with a daily deficit of 400-500 kcal in combination with 30-minute walking 5 times a week. In addition, the patients of the second group additionally took a combined synbiotic (*S.boulardii*, *L.acidophilus*, *L.rhamnosus*, inulin) 1 capsule 2 times a day for 3 months and rifaximin 200 mg 2 tablets 3 times a day for 14 days. The control group included 20 healthy volunteers. Using the ELISA method, the total level of zonulin, occludin and IL-6 in the plasma of both groups was determined before and 3 months after treatment. The level of intestinal permeability was studied using the lactulose-mannitol test. The levels of zonulin, occludin, IL-6, and lactulose-mannitol ratio were significantly increased in patients with MAFLD combined with type 2 DM compared to the control group ($p < 0.001$). In patients who took probiotics and rifaximin, the levels of zonulin, occludin, IL-6, and lactulose-mannitol ratio were significantly reduced compared to patients who did not take them ($p < 0.001$). The effectiveness of probiotic therapy and rifaximin in improving the state of intestinal epithelial permeability has been confirmed in patients with MAFLD in combination with type 2 diabetes.

Keywords: [liver disease](#), [occludin](#), [interleukin-6](#), [permeability](#), [probiotics](#), [rifaximin](#).



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

This article is an **open access** article distributed under the terms

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

UDC: 614.8.084:632.95.024

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.3\(141\).2023.79-87](https://doi.org/10.32345/USMYJ.3(141).2023.79-87)

Received: April 11, 2023

Accepted: August 29, 2023

Гігієнічна оцінка умов праці та індексів небезпеки для осіб, задіяних при застосуванні пестицидів на ягідних та баштанних культурах в умовах особистих селянських господарств

Білоус Ольга

Кафедра медицини надзвичайних ситуацій та тактичної медицини, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Address for correspondence:

Bilous Olha

E-mail: bil_os@ukr.net

***Анотація:** проблеми охорони хімічної безпеки працівників сільського господарства при роботі із пестицидами є актуальними. Для обґрунтування принципів управління ризиком їх можливого несприятливого впливу на працівників оцінка умов праці є обов'язковою складовою. Мета роботи: проведення гігієнічної оцінки умов праці та ризиків для людей, які здійснюють обробку ягідних та баштанних культур препаратами Амістар Голд, Топаз, Юніформ, Ридоміл Голд, Дуал Голд, Вертімек у приватному секторі. А також, обґрунтування регламентів безпечно застосування даних пестицидів. Матеріали та методи: проведені натурні дослідження у різних ґрунтово-кліматичних областях України. Оцінку індексу небезпеки (ризик) для працівників здійснили із використанням даних про вміст досліджуваних діючих речовин у повітрі робочої зони та рівнях забруднення шкіри відповідно до МР 8.8.1.4-162-2009. Статистична обробка результатів проведена за допомогою EZR v. 1.55, MedStat v. 5.2. Результати: в результаті проведених натурних досліджень препаратами Амістар Голд, Топаз, Юніформ, Ридоміл Голд, Дуал Голд, Вертімек не виявлено перевищень гігієнічних нормативів у повітрі робочої зони та в повітрі над обробленою ділянкою і в зоні можливого зносу препарату. Величини перкутанного ризику для операторів були від $0,00007 \pm 0,00005$ до $0,069 \pm 0,044$, інгаляційного – від $0,000003 \pm 0,0000025$ до $0,005 \pm 0,0025$, сумарного – від $0,0001 \pm 0,00005$ до $0,069 \pm 0,044$, комбінованого – від $0,010 \pm 0,0016$ до $0,017 \pm 0,0028$. Частка перкутанного ризику для операторів була в межах 47,3-99,9 %. Проаналізувавши отримані результати, можна зробити висновок, що перкутаний, інгаляційний, сумарний та комбінований ризику при проведенні ранцевої обробки фунгіцидами Амістар Голд, Топаз, Юніформ, Ридоміл Голд, гербіцидом Дуал Голд та інсектицидом Вертімек у приватному секторі є меншим І, тобто не перевищує допустимий.*

Ключові слова: гербіциди, інсектициди, ризик, фунгіциди, ягоди.

Вступ

Застосування пестицидів необхідне для успішного ведення сільського господарства. (Руда & Коршун, 2018). Разом з тим, професійний вплив пестицидів визначено як головний пусковий фактор розвитку раку. Пестициди можуть викликати інтоксикацію в осіб, які працюють з ними шляхом вдихання, ковтання або при контакті зі шкірою (Pedroso та ін. 2022). У сільському господарстві більшість пестицидів потрапляє в організм шкірним шляхом, потім дихальним і оральним шляхами. Вдихання пестицидів в основному відбувається під час фумігації, приготування суміші та/або застосування в закритих середовищах (теплицях та виробничих підприємствах) (Mamane, Baldi, Tessier, Raherison & Bouvier, 2015). Сільськогосподарські працівники є одним з найбільш уразливих працюючих груп через соціальні та культурні фактори ризику, які часто пов'язані з їхньою етнічною приналежністю, імміграційним статусом, соціальним класом і сільським розташуванням. Ці потенційні фактори ризику можуть бути посилені професійними ризиками, пов'язаними із сільськогосподарською роботою (Martin-Reina та ін. 2021). Особливо, професійний ризик може бути > 1 , якщо пестицидний препарат, містить у своєму складі більше однієї діючої

речовини. Це потребує заходів щодо зниження професійного ризику (Зінченко, Пельо, Омельчук & Ваврінович, 2016).

Мета

Проведення гігієнічної оцінки умов праці та ризиків для людей, які здійснюють обробку ягідних та баштанних культур препаратами Амістар Голд, Топаз, Юніформ, Ридоміл Голд, Дуал Голд, Вертімек у приватному секторі; обґрунтування регламентів безпечного застосування даних пестицидів.

Матеріали і методи

Натурні дослідження умов праці та оцінку професійного ризику проводили згідно МР 8.8.1.4-162-2009. Здійснюючи гігієнічні дослідження умов праці було враховано норми витрат препаратів та робочих розчинів, вид обробки та техніку. Також було досліджено вплив діючих речовин на осіб, задіяних при застосуванні препаративних форм для обробки ягідних та баштанних культур. Умови застосування досліджуваних пестицидів наведено в таблиці 1. Під час застосування пестицидів у приватному секторі, метеорологічні умови були допустимими (таблиця 2).

Час приготування робочого розчину складав (10–15) хвилин. Тривалість обробки у всіх випадках становила в середньому – 20 хвилин; витрати робочого розчину – 5 л/100 м²–10 л/га (схема 1).

Таблиця 1. Умови застосування пестицидів на ягідних та баштанних культурах в приватному секторі при ранцевому обприскуванні

Назва препарату	Норма витрати препарату	Норма витрати робочої рідини	Техніка	Культура
Фунгіциди				
Амістар Голд	12 мл/0,01 га	10 л	обприскувач «Solo-10»	полуниця
Топаз	15 мл/0,01 га	10 л	ранцевий обприскувач	чорна смородина
Юніформ	0,5 л/га	100–150 мл/ рослину	система крапельного зрошення	кавун
Ридоміл Голд	50 г /0,01 га	5 л	обприскувач «Solo-15»	кавун
Гербицид				
Дуал Голд	16 мл/0,01га	5 л	ранцевий обприскувач Ера	кавун
Інсектицид				
Вертімек	12 мл/0,01 га	5 л	ранцевий обприскувач «Оріон-9»	полуниця

Таблиця 2. Метеорологічні умови під час застосування пестицидів для захисту ягідних та баштанних культур у приватному секторі ($M \pm m, n = 3$)

Назва препарату	Температура повітря в момент обробки, °C	Атмосферний тиск, мм рт.ст.	Відносна вологість, %	Швидкість руху повітря, м/с
АмістарГолд	9 ± 1	750 ± 10	63 ± 1	1,5 ± 0,1
Топаз	17 ± 1,5	740 ± 15	85 ± 3	0,6 ± 0,1
Юніформ	24 ± 2	735 ± 10	60 ± 2	1,0 ± 0,2
Ридоміл Голд	20 ± 1	740 ± 20	60 ± 4	1,5 ± 0,1
Дуал Голд	17 ± 1	755 ± 10	65 ± 1	1,5 ± 0,3
Вертімек	28 ± 2	740 ± 12	65 ± 2	1,2 ± 0,1

Примітки: 1. M – середнє значення; 2. m – похибка середнього арифметичного; 3. n – кількість паралельних спостережень.

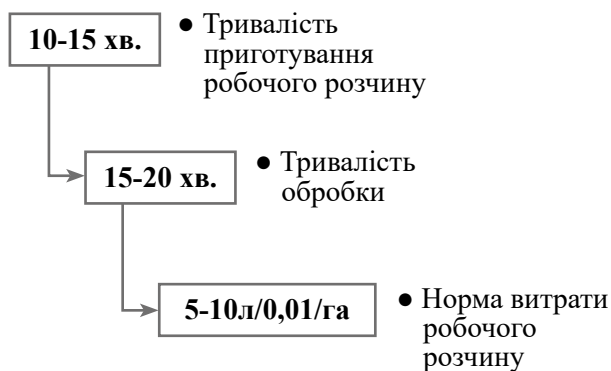


Схема 1. Процес проведення ранцевої обробки в приватному секторі на ягідних та баштанних культурах

Всі оператори, які здійснювали заправку ранцевого обприскувача і обробку культур були допущені до виконання робіт із пестицидами. Вони були одягнені у спеціальний одяг та черевики.

Визначення вмісту досліджуваних діючих речовин в повітрі робочої зони працівників, атмосферному повітрі, змивах і нашивках на спецодязі виконували із використанням методів високоефективної рідинної та рідинної хроматографії (табл. 3).

Статистичну обробку результатів провели в програмі – авторський пакет MedStat v.

Таблиця 3. Гігієнічні нормативи та межі визначення досліджуваних діючих речовин в повітрі робочої зони, атмосферному повітрі, змивах з поверхні шкіри та нашивках із спецодягу з працюючих

Діюча речовина	Повітря робочої зони			Атмосферне повітря			Змиви	Нашивки
	ОБРВ, мг/м ³	№ МВ	МКВ, мг/м ³	ОБРВ, мг/м ³	№ МВ	МКВ, мг/м ³	МКВ, мг	МКВ, мг
Фунгіциди								
дифеноконазол	0,2	№ 294-2001	0,1	0,001	№ 294-2001	0,0008	0,002	0,002
азоксистробін	1,0	№ 222-2000	0,0003	0,01	№ 222-2000	0,0003	0,002	0,002
пенконазол	0,8	№ 6124-91	0,0025	0,02	№ 377-2002	0,0016	0,0005	0,0005
металаксил-М	0,5	№ 138-99	0,25	0,01	№ 138-99	0,008	0,002	0,002
хлорокис міді	0,5	№ 4823-88	0,004	0,003	№ 3865-85	0,001	0,0003	0,0003
Гербициди								
S-метолахлор	1,0	№ 168-99	0,5	0,02	№ 168-99	0,01	0,002	0,002
Інсектициди								
абамектин	0,04	№ 1106-2011	0,001	0,0002	№ 1106-2011	0,00016	0,00002	0,00002

Примітки: 1. МВ – методичні вказівки; 2. МКВ – межа кількісного визначення; 3. ОБРВ – орієнтовно безпечні рівні впливу.

5.2 (Лях & Гур'янов, 2003-2019), EZR v. 1.55 (Kanda, 2013). Для представлення результатів у випадку кількісних ознак розраховано середнє значення показника та стандартну похибку ($\pm m$). Для проведення порівняння показника у двох групах використано критерій Стьюдента для незалежних вибірок. Критичний рівень значущості $p > 0,05$.

Результати

Був здійснений аналіз умов праці при використанні пестицидів для обробки ягідних та баштанних культур при ранцевій обробці у приватному секторі (табл. 4, 5, 6).

Виходячи з представлених в таблиці 4 даних результатів, в повітрі робочої зони оператора, повітрі над обробленою ділянкою і в

зоні можливого зносу препарату вміст досліджуваних діючих речовин був нижче межі кількісного визначення методів. Встановлені гігієнічні нормативи, зазначені в таблиці 3 не перевищувались.

При ранцевій обробці у змивах з рукавичок (табл. 5) було виявлено, що вміст дифенконазолу становив 0,0035 мг, пенконазолу – 0,002 мг, азоксистробіну – 0,006 мг, металаксил-М – 0,002 мг, хлорокису міді – 0,0006 мг, S-метолахлору – 0,002 мг, абабектину – 0,00059 мг.

Проте у операторів після закінчення роботи не було виявлено погіршення самопочуття, не спостерігалось подразнення слизових оболонок очей та шкіри. Оскільки, дані діючі речо-

Таблиця 4. Вміст досліджуваних речовин у пробах повітря при ранцевій обробці в приватному секторі ($M \pm m$, $n = 6$)

Препарат	Діюча речовина	Повітря над обробленою ділянкою мг/м ³ , мг/кг						
		Відбір в день обробки	Через 1 добу після обробки		Через 3 доби після обробки		Через 7 діб після обробки	
		дихання оператора при заправці обприскувача / проведенні обробки	центр ділянки через годину	на відстані 10-30 м від краю ділянки	центр ділянки	на відстані 10-30 м від краю ділянки	центр ділянки	на відстані 10-30 м від краю ділянки
Амістар Голд	дифенконазол	<0,1*/<0,1*	<0,1*	<0,0008*	<0,1*	<0,0008*	<0,1*	<0,0008*
	азоксистробін	<0,0003*/<0,0003*	<0,0003*	<0,0003*	<0,0003*	<0,0003*	<0,0003*	<0,0003*
Топаз	пенконазол	0,01 ± 0,003/ <0,0025*	0,003 ± 0,0007	<0,0003*	<0,0025*	<0,0003*	<0,0025*	<0,0003*
Юніформ	азоксистробін	<0,0003*/<0,0003*	<0,0003*	<0,0003*	<0,0003*	<0,0003*	<0,0003*	<0,0003*
	металаксил-М	<0,25*/<0,25*	<0,25*	<0,008*	<0,25*	<0,008*	<0,25*	<0,008*
Ридоміл Голд	металаксил-М	<0,25*/<0,25*	<0,25*	<0,008*	<0,25*	<0,008*	<0,25*	<0,008*
	хлорокис міді	<0,004*/<0,004*	<0,004*	<0,001*	<0,004*	<0,001*	<0,004*	<0,001*
Дуал Голд	S-метолахлор	<0,5*/<0,5*	<0,5*	<0,01*	<0,5*	<0,01*	<0,5*	<0,01*
Верті-мек	абабектин	<0,01*/<0,01*	<0,01*	<0,00016*	<0,01*	<0,00016*	<0,01*	<0,00016*

Примітки: 1. «*» – нижче МКВ (табл. 3); 2. «-» – дослідження не проводили; 3. М – середнє значення; 4. m – похибка середнього арифметичного; 5. n – кількість паралельних спостережень.

Таблиця 5. Вміст досліджуваних речовин пестицидів у змивах з поверхні операторів при ранцевій обробці ($M \pm m, n = 6$)

Препарат	Діюча речовина	Змиви (з поверхні), мг на всій досліджуваній поверхні**		
		обличчя і шия	рукавички	кисті рук
Фунгіциди				
Амістар Голд	дифеноконазол	<0,002*	0,0035	<0,002*
	азоксистробін	<0,002*	<0,002*	<0,002*
Топаз	пенконазол	0,001	0,002	0,002
Юніформ	азоксистробін	<0,002*	0,006	<0,002*
	металаксил-М	<0,002*	0,002	<0,002*
Ридоміл Голд	металаксил-М	<0,002*	<0,002*	<0,002*
	хлорокис міді	<0,0003*	0,0006	<0,0003*
Гербіциди				
Дуал Голд	S-метолахлор	<0,002*	0,002	<0,002*
Інсектициди				
Вергімек	абамектин	<0,00002*/<0,00002***	0,00059	<0,00002*

Примітки: 1. «*» – нижче межі кількісного визначення (табл. 3); 2. M – середнє значення; 3. m – похибка середнього арифметичного; 4. n – кількість паралельних спостережень; 5. «**» – змиви відібрані зі всієї поверхні відкритих шкірних покривів працівників; 6. «***» – змиви відібрані з поверхні респірація; відкритих шкірних покривів працівників. Площа поверхні, дм²: обличчя – 6,5; шия – 2,6; кисті рук – 8,2.

вини було виявлено на засобах індивідуального захисту, на наступному етапі були розраховані ризики впливу їх на організм працівників.

Вміст досліджуваних речовин фунгіцидів, гербіцидів та інсектицидів у нашивках на спецодязі працюючих при ранцевій обробці був нижче МКВ у всіх випадках, крім нашив-

вок на спецодязі оператора для пенконазолу 0,001 мг/дм² (груди, передпліччя, спина, стегна), хлорокису міді 0,004 мг/дм² (груди, передпліччя). Ці результати були враховані при розрахунку ризику небезпечного впливу пестицидів при різних шляхах надходження (таблиця 6).

Таблиця 6. Вміст досліджуваних речовин фунгіцидів гербіцидів у нашивках на спецодязі працюючих при ранцевій обробці.

Препарат	Діюча речовина	Нашивки на спецодязі в області, мг/дм ² поверхні**			
		спецодяг оператора		зворотний бік спецодягу оператора	
		грудей/ передпліччя	спини/ стегна	грудей/ передпліччя	спини/ стегна
Фунгіциди					
Амістар Голд	дифеноконазол	<0,002*/ <0,002*	0,004/ <0,002*	<0,002*/ <0,002*	<0,002*/ <0,002*
	азоксистробін	<0,002*/ <0,002*	0,0032/ <0,002*	<0,002*/ <0,002*	<0,002*/ <0,002*

Закінчення табл. 6

Препарат	Діюча речовина	Нашивки на спецодязі в області, мг/дм ² поверхні**			
		спецодяг оператора		зворотний бік спецодягу оператора	
		грудей/ передпліччя	спини/ стегна	грудей/ передпліччя	спини/ стегна
Топаз	пенконазол	0,001/ <0,0005*	0,001/ <0,0005*	<0,0005*/ <0,0005*	<0,0005*/ <0,0005*
Юні-форм	азоксистробін	<0,002*/<0,002*	<0,002*/<0,002*	<0,002*/<0,002*	<0,002*/<0,002*
	металаксил-М	<0,002*/<0,002*	<0,002*/<0,002*	<0,002*/<0,002*	<0,002*/<0,002*
Ридоміл Голд	металаксил-М	<0,002*/ <0,002*	<0,002*/ <0,002*	<0,002*/ <0,002*	<0,002*/ <0,002*
	мідь	0,0004/ <0,0003*	<0,0003*/ <0,0003*	<0,0003*/ <0,0003*	<0,0003*/ <0,0003*
Гербицид					
Дуал Голд	S-метолахлор	<0,002*/<0,002*	<0,002*/ <0,002*	<0,002*/ <0,002*	<0,002*/<0,002*
Інсектицид					
Вергі- мек	абамектин	<0,00002*/ <0,00002*	<0,00002*/ <0,00002*	<0,00002*/ <0,00002*	<0,00002*/ <0,00002*

Примітки: 1. «*» – нижче межі кількісного визначення (табл. 3); 2. «-» – дослідження не проводили; 3. «**» – змиви відібрані зі всієї поверхні відкритих шкірних покривів працівників. Площа поверхні, дм²: обличчя – 6,5; шия – 2,6; кисті рук – 8,2.

Величини перкутанного ризику для операторів були від 0,00007 ± 0,00005 до 0,069 ± 0,044, інгаляційного – від 0,000003 ± 0,0000025 до 0,005 ± 0,0025, сумарного – від 0,0001 ± 0,00005 до 0,069 ± 0,044, комбінованого – від 0,010 ± 0,0016 до 0,017 ± 0,0028. Частка перкутанного ризику для операторів була в межах 47,3-99,9 %.

Таблиця 7. Величини потенційного ризику небезпечного впливу досліджуваних пестицидів операторів при ранцевій обробці на ягідних та баштанних культурах у приватному секторі (M ± m)

Препарат	Діюча речовина	Величини ризику				Частка перкутанного ризику, %
		перкутанний	інгаляційний	сумарний	комбінований	
Фунгіциди						
Амістар Голд	дифеноконазол	0,005 ± 0,0008	0,001 ± 0,0005	0,006 ± 0,0009	0,015 ± 0,001	81,9
	азоксистробін	0,009 ± 0,0005	0,00001 ± 0,000005	0,009 ± 0,0005		99,9
Топаз	пенконазол	0,069 ± 0,044	0,0001 ± 0,00005	0,069 ± 0,044	–	99,8

Закінчення табл. 7

Препарат	Діюча речовина	Величини ризику				Частка перкутанного ризику, %
		перкутанний	інгаляційний	сумарний	комбінований	
Юніформ	азоксистробін	0,003 ± 0,001	0,000003 ± 0,0000025	0,003 ± 0,001	0,017 ± 0,0028	99,9
	металаксил-М	0,010 ± 0,0007	0,005 ± 0,0025	0,015 ± 0,0026		64,3
Ридоміл Голд	металаксил-М	0,005 ± 0,0005	0,003 ± 0,0015	0,007 ± 0,0016	0,010 ± 0,0016	64,2
	хлорокис міді	0,002 ± 0,0004	0,0001 ± 0,00005	0,003 ± 0,0004		96,7
Гербіцид						
Дуал Голд	S-метолахлор	0,002 ± 0,0005	0,003 ± 0,0015	0,005 ± 0,0016	–	47,3
Інсектициди						
Вертімек	абамектин	0,00007 ± 0,00005	0,00005 ± 0,000025	0,0001 ± 0,00005	–	56,8

Примітки: 1. М – середнє значення; 2. m – стандартна похибка.

Обговорення

В результаті проведених натурних досліджень препаратами Амїстар Голд, Топаз, Юніформ, Ридоміл Голд, Дуал Голд, Вертімек не виявлено перевищень гігієнічних нормативів у повітрі робочої зони та в повітрі над обробленою ділянкою і в зоні можливого зносу препарату.

Серед досліджуваних діючих речовин найбільший перкутанний ризик встановлений при застосуванні пенконазолу, а найменший для абамектину. Інгаляційний ризик найвищий для металаксилу-М (препарат Юніформ), а найменший для азоксистробіну цього ж препарату. Сумарний ризик найбільший для пенконазолу, найменший для абамектину. Оскільки препарати Амїстар Голд, Юніформ, Ридоміл Голд містять у своєму складі дві діючих речовини, можлива їх комбінована дія. Розрахувавши комбінований ризик, було виявлено, що він не перевищує допустимий. Відсоток перкутанного ризику для всіх діючих речовин був більше 50%, за виключенням S-метолахлору. Було встановлено, що величини інгаляційного та перкутанного ризику для операторів достовірно не відрізняється

за критерієм Стьюдента ($p > 0,05$). Отримані результати ризиків співпадають із результатами аналогічних натурних досліджень проведених при застосуванні пестицидів на інших культурах при різних видах обробки, які є меншими за одиницю (Руда & Коршун 2018; Зінченко, Пельо, Омельчук & Ваврієвич, 2016).

Висновки

1. Встановлено, що при проведенні ранцевої обробки ягідних та баштанних культур пестицидами у приватному секторі при дотриманні рекомендованих агротехнічних і гігієнічних регламентів безпечного застосування не виявлено перевищень гігієнічних нормативів у повітрі робочої зони та в атмосферному повітрі.

2. Встановлено, що перкутанний, інгаляційний, сумарний та комбінований ризики для операторів при проведенні ранцевої обробки досліджуваними пестицидами у приватному секторі є меншим 1, тобто не перевищує допустимий ($p > 0,05$).

3. Для препаратів Амїстар Голд, Топаз, Юніформ, Ридоміл Голд, Вертімек обґрунтовано регламенти безпечного застосування в

системі хімічного захисту ягідних та баштанних культур: терміни виходу працівників на оброблені ділянки для проведення механізованих робіт 3 доби, ручних – 7 діб, для препарату Дуал Голд – 7 та 15 діб відповідно.

Фінансування

Дане дослідження не отримало зовнішнього фінансування

Конфлікт інтересів

Відсутній

Згода на публікацію

Авторка надала згоду на публікацію тексту рукопису.

ORCID ID та внесок авторів

[0000-0003-2230-9642](https://orcid.org/0000-0003-2230-9642) (A,B,C,D,E, F) Olha Bilous

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

Авторський пакет MedStat v. 5.2 Лях Ю.Є., Гур'янов В.Г., 2003-2019 р.р.

Зінченко, Т. І., Пельо, І. М., Омельчук, С. Т., & Вавріневич, О. П. (2016). Гігієнічна оцінка професійного ризику працівників при застосуванні пестицидів та бакових сумішей у системі хімічного захисту полуниці. Медичні перспективи, 21(4), 130-135.

Методичні рекомендації «Вивчення, оцінка і зменшення ризику інгаляційного і перкутанного впливу пестицидів на осіб, які працюють з ними або можуть зазнавати впливу пестицидів під час і після хімічного захисту рослин та інших об'єктів». – [Затв. МОЗ України № 324 від 13.05.2009.]. – К., 2009. – 29 с.

Руда Т.В., Коршун М.М. (2018). Гігієнічна оцінка професійного комбінованого ризику при застосуванні сучасних багатоконпонентних пестицидів на посівах кукурудзи та соняшнику. Medicni Perspektivi, 23 (3), 98–103. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.3.147964>

Kanda, Y. (2013). Investigation of the freely available easy-to-use software “EZR” for medical statistics. Bone Marrow Transplantation, 48(3), 452–458. Retrieved from <https://doi.org/10.1038/bmt.2012.244>

Mamane, A., Baldi, I., Tessier, J. F., Raheison, C., & Bouvier, G. (2015). Occupational exposure to pesticides and respiratory health. European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society, 24(136), 306–319. <https://doi.org/10.1183/16000617.00006014>

Martin-Reina, J., Casanova, A. G., Dahiri, B., Fernández, I., Fernández-Palacín, A., Bautista, J., Morales, A. I., & Moreno, I. (2021). Adverse Health Effects in Women Farmers Indirectly Exposed to Pesticides. International journal of environmental research and public health, 18(11), 5909. <https://doi.org/10.3390/ijerph18115909>

Pedroso, T. M. A., Benvindo-Souza, M., de Araújo Nascimento, F., Woch, J., Dos Reis, F. G., & de Melo E Silva, D. (2022). Cancer and occupational exposure to pesticides: a bibliometric study of the past 10 years. Environmental science and pollution research international, 29(12), 17464–17475. <https://doi.org/10.1007/s11356-021-17031-2>

Hygienic estimation of working conditions and hazard indices for persons involved in the application of pesticides on berries and melon cultures in the conditions of personal peasant farms

Bilous Olha

Department of Emergency Medicine and Tactical Medicine, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Address for correspondence:

Bilous Olha

E-mail: bil_os@ukr.net

Abstract: the problems of environmental protection and chemical safety of agricultural workers when working with pesticides are urgent. The assessment of working conditions is a mandatory component to substantiate the principles of risk management of their possible adverse impact on employees.

The purpose of the work: conducting a hygienic assessment of working conditions and risks for people who process berry and melon crops with Amistar Gold, Topaz, Uniform, Rydomil Gold, Dual Gold, Vertimek in the private sector, and also substantiation of the regulations for the safe use of these pesticides. Field studies were conducted in Ukraine's different soil and climate regions. The assessment of the danger index (risk) for workers was carried out using data on the content of the studied active substances in the air of the working area and levels of skin contamination following MR 8.8.1.4-162-2009 "Study, assessment and reduction of the risk of inhalation and percutaneous exposure...". Statistical processing of the results was carried out using EZR v. 1.55, MedStat v. 5.2. As a result of field studies conducted with the Amistar Gold, Topaz, Uniform, Ridomil Gold, Dual Gold, Vertimek pesticides, no exceedances of hygienic standards were found in the air of the working area and the air above the treated area and in the area of possible aerial drift of the pesticides. Values of percutaneous risk for operators were from 0.00007 ± 0.00005 to 0.069 ± 0.044 , inhalation – ranged 0.000003 ± 0.0000025 to 0.005 ± 0.0025 , total – 0.0001 ± 0.00005 to 0.069 ± 0.044 , combined – 0.010 ± 0.0016 to 0.017 ± 0.0028 . The share of percutaneous risk for operators was in the range of 47.3-99.9%. After analyzing the obtained results, it can be concluded that the percutaneous, inhalation, total and combined risks during knapsack treatment with fungicides Amistar Gold, Topaz, Uniform, Rydomil Gold, herbicide Dual Gold and insecticide Vertimek in the private sector are less than 1, i.e., do not exceed the permissible limit.

Keywords: [herbicides](#), [insecticides](#), [risk](#), [pesticides](#), [berries](#).



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

This article is an **open access**
article distributed under the terms

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

UDC: 612.349.8:616.379-008.64:616.36-008.847.9-06

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.3\(141\).2023.88-96](https://doi.org/10.32345/USMYJ.3(141).2023.88-96)

Received: December 12, 2021

Accepted: July 29, 2023

Level of IL-6 and IL-8 and their associations with non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes

Mykhalchyshyn Galyna, Kobyliak Nazarii, Komisarenko Iuliia

Doctor of Medical Sciences, Associate Professor of the Endocrinology Department, Bogomolets National Medical University, Ukraine

Adress for correspondence:

Kobyliak Nazarii

E-mail: nazariikobyliak@gmail.com

Abstract: non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is indicated by the accumulation of lipids within the hepatocytes exceeding 5% of liver weight without excessive alcohol intake and secondary liver diseases. The efforts of many scientists worldwide are focused on improving the understanding of pathogenic processes and triggers of NAFLD progression, with an emphasis on the simultaneous study of several pathophysiological pathways to identify disorders throughout the disease spectrum. The aim was to examine the serum levels of IL-6 and IL-8 and its associative relationships with anthropometric parameters and metabolic profiles in patients with T2D, depending on the presence of NAFLD. This cross-sectional study involved 375 patients aged 40–80 with type 2 diabetes. They were divided into 3 groups. The control group included 98 T2D patients without NAFLD. The main group included T2D patients with NAFLD, which was separated into two subgroups depending on the level of transaminases: normal (group 2A, n = 150) and increased (group 2B, n = 127) transaminases group. In order to identify predictors of rapid progression of liver fibrosis in patients with T2D, a sub-analysis was conducted, which included 82 patients from group 2. We found significant relationships between the level of studied interleukins and the components of the metabolic syndrome. Both IL-6 and IL-8 levels are significantly associated with gender, duration and severity of T2D, BMI, ALT, AST and total bilirubin level in a simple logistic regression analysis. However, step-by-step multiple logistic regression analysis revealed no reliable link between both cytokines and NAFLD development. From the other hand elevated IL-8 and decreased IL-6 had a significant effect on the fibrosis progression in patients with NAFLD associated with T2D. Our study has demonstrated significant links between the level of IL-6 and IL-8 and the components of the metabolic syndrome such as obesity or transaminase activity, but not with NAFLD itself.

Keywords: [diabetes mellitus](#), [non-alcoholic fatty liver disease](#), [interleukin-6](#), [interleukin-8](#), [metabolic syndrome](#), [insulin resistance](#), [obesity](#).

Introduction

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is characterized by the accumulation of lipids within the hepatocytes exceeding 5% of liver weight in the absence of excessive alcohol intake and secondary causes of liver diseases (Nascimbeni et al., 2013). NAFLD ranges from simple steatosis to non-alcoholic steatohepatitis (NASH) that can have different degrees of fibrosis and progress to liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma (Kobyliak et al., 2016). The presence of NAFLD reduces the average life expectancy. If in the general population hepatic pathology is only the 13th cause of death, then in patients with NAFLD the third (Adams et al., 2005). A large single-center retrospective study, which included 619 patients with biopsy proven NASH and follow-up period for 12.6 years, showed that 33.2% of people died or had a liver transplantation (Angulo et al., 2015).

The efforts of many scientists worldwide are focused on improving the understanding of pathogenic processes and triggers of NAFLD progression, with an emphasis on the simultaneous study of several pathophysiological pathways to identify disorders throughout the disease spectrum (Mykhalchyshyn, Kobyliak & Bodnar, 2015). The development of NAFLD involves key biological processes: impairment of carbohydrate/lipid homeostasis (Chao et al., 2019), immune activation/inflammation (Sutti & Albano, 2020), fibrosis (Yamamura et al., 2020), apoptosis (Kanda et al., 2018) and carcinogenesis (Eslami et al., 2020), which forms the basis for numerous pathophysiological diseases in an individual. The comprehensive study of these processes in patients with type 2 diabetes (T2D) is especially relevant, as the latter is the main predictor of the NAFLD (Tilg, Moschen & Roden, 2017). Another important point is the identification of non-invasive biomarkers of fibrogenesis – evaluation of the liver's response to new treatments, as well as on-going evaluation of the rate of progression / regression and prognosis of the end result (histological or clinical) (Loomba, & Adams, 2020).

Interleukin-6 (IL-6) is one of the main macrophage pro-inflammatory and prodiabetic cytokines with a strong immunosuppressive effect (Allen & Febbraio, 2010), is directly related to obesity because it is produced by adipocytes and is

a predictor of T2D. In 2013, a meta-analysis was published to study the level of IL-6 in peripheral blood in pre-diabetes and T2D. Totally 10 prospective studies, which included 19,709 participants were analyzed. A significant increase for IL-6 levels was observed. In addition, it has been shown that IL-6 elevation occur long before the onset of T2D and may be a reliable marker of disease development (Bowker et al., 2020). In patients with T2D and metabolic syndrome there is a doubling of two different mechanisms of entry of this cytokine into the circulation, which is confirmed by recent study (Sattar et al., 2008). IL-6 inhibits insulin-dependent signal transduction in liver. The experiment showed that the introduction of IL-6-neutralizing antibodies helped to reduce insulin resistance (Mas et al., 2009). In addition, enhanced synthesis of TNF- α , IL-6 and IL-8 is observed as a consequence of lipid peroxidation. Lipid peroxidation leads to hepatocyte necrosis and the development of inflammatory cell infiltration (Gaschler & Stockwell, 2017). Reactive oxygen species, necrosis of hepatocytes, TNF- α , IL-6 and IL-8 are activators of stellate cells, the stimulation of which is accompanied by excess production of extracellular matrix remodeling with the development of fibrosis/cirrhosis (Munsterman et al., 2018). Elevated levels of TNF- α and IL-6 are considered as markers of endotoxemia in NASH (Buechler & Bauer, 2012). Hyperproduction of TNF- α causes hyperproduction of IL-6 and further enhancement of insulin resistance (Bahceci et al., 2007).

IL-8, a family member of the chemokine, has a role in induction and amplification of inflammatory processes (Harada et al., 1994). Increased plasma IL 8 levels were detected in NASH patients (Bahcecioglu et al., 2005; Torer et al., 2007). Therefore, it may have a crucial role in NASH disease in which inflammation is a substantial pathophysiological feature. The (-251 A/T) polymorphism in IL 8 gene's promoter region is the only one influencing gene expression (Vairaktaris et al., 2007).

Aim

The current study's aim was to examine the serum levels of IL-6 and IL-8 and their associative relationships with anthropometric parameters and metabolic profiles in patients with type 2 diabetes, depending on the presence of NAFLD.

Materials and methods

This cross-sectional study involved 375 patients aged 40-80 years from the Kyiv City Endocrinology Center who had type 2 diabetes. The following inclusion criteria are age over 18 years, the combination of T2D with NAFLD, or T2D without it. NAFLD diagnosis was concluded according to the recommendations of the American Gastroenterology Association (AGA) and American Association for the Study of Liver Disease (AASLD) on the basis of next: clinical examination, laboratory values of lipid and carbohydrate metabolism, liver enzyme activities (ALT, AST), ALT/AST ratio, and ultrasonography (US) examination (Chalasan et al., 2012). Exclusion criteria included chronic viral hepatitis (associated with HBV, HCV, HDV infection), idiopathic hemochromatosis, Wilson's disease, drug-induced liver illness, genetic failure of antitrypsin-1 and abuse of excessive amounts of alcohol (>210 grams of alcohol per week in men and >140 grams of alcohol per week in women over two years).

The ethics committee of Kyiv City Clinical Endocrinology Center approved the study.

All patients were divided according to the transaminases activity, in particular, the first group consist of 98 T2D patients who don't have NAFLD, group 2A – 150 patients with T2D and NAFLD with normal transaminases, group 2B – 127 patients with T2D and NAFLD with elevated transaminases activity.

In order to identify predictors of rapid progression of liver fibrosis in patients with T2D, a sub-analysis was conducted, which included 82 patients from group 2. The rate of fibrosis progression (RFP) in patients with T2D was calculated using the modified T. Poynard formula (the stage of liver fibrosis on the combined scale of FIB-4 and NAFLD score was divided by the duration of diabetes, measured in units per year (units/year). The median RFP in patients with T2D was 0.167 (0.05-0.5) units/year, respectively, patients were divided into two subgroups:

- with rapid progression of liver fibrosis (RFP > 0.167 units / year), n = 38;
- with slow progression of liver fibrosis (RFP ≤ 0.167 units / year), n = 44.

Serum samples were taken from patients on an empty stomach who signed an informed consent. The biomaterial was immediately frozen at –80° C.

For each patient, relevant clinical characteristics and population data were collected. Anthropometric data, including height and weight, were measured to the nearest 0.5 cm and 100 g in accordance with. Body mass index (BMI) calculated the ratio of body weight in kilograms to height squared by a participant in meters.

To assess the functional state of the liver were studied total protein, bilirubin, ALT and AST activity, calculated the ratio of AST/ALT. ALT and AST activity were determined by UV kinetic method, total bilirubin and total protein levels by colorimetric method (ERBA Lachema, Czech Republic).

The diagnosis of fatty liver was based on the results of abdominal ultrasonography, which was done by trained technicians with Ultima PA (Radmir Co., Kharkiv, Ukraine). Of 4 known criteria (hepatorenal echo contrast, liver brightness, deep attenuation, and vascular blurring) (Hamaguchi et al., 2005), the participants had to have hepatorenal contrast and liver brightness to be diagnosed with NAFLD.

Also for confirmation of NAFLD diagnosis especially in case of US negative or contradictory data we used computer-assisted quantitative US techniques assessment. In these cases we used software programs to analyze US echo attenuation or calculate hepato-renal index which defined as the ratio of the echo intensities of the liver and renal cortex. These parameters have demonstrated higher sensitivities (> 90%) and specificity (> 90%) for mild steatosis detection (≥ 5%) as compared to routine B-mode US (Webb et al., 2009).

Fasting serum IL-6 and IL-8 concentrations were measured from plasma samples stored at –20°C using a commercial “peptide enzyme immunoassay” kit (“Protein Contour” (Russia).

Statistical analysis.

The SPSS statistical package, version 20.0 (SPSS, Inc., Chicago, Illinois), was used for all statistical analyses, and a *P* value less than 0.05 was considered statistically significant. All continuous values were expressed as mean ± SD, and categorical variables were presented as %. Data distribution was analyzed using the Kolmogorov-Smirnov normality test. Continuous

variables with parametric distribution were then analyzed by performing an Analysis of Variance (ANOVA), and if the results were significant, a Bonferroni Post Hoc test was used. Data with non-parametric distribution was analyzed using the Kruskal-Wallis test. For comparisons of categorical variables, we executed the χ^2 test.

Univariate and multivariate logistic regression analyses were performed to identify the risk factors of NAFLD. The odds ratios are given with 95% confidence intervals. Variables statistically significant in univariate analysis were included in the multivariate logistic regression analysis. The backward stepwise selection was used at a stringency level of $p < 0.10$ to determine the independent risk factors of NAFLD. A $p < 0.05$ probability level was considered as statistically significant.

Results and discussion

All patients were divided into the following groups: group 1 – patients with T2D (n = 98, 47 men (47.9%), 51 women (52.04%), aged 42 to 76 years, mean age – 55.1 ± 0.9 ; 95% CI 53.4-56.8); group 2 – patients with T2D and NAFLD (n = 277; men – 130 (46.9%), women – 147 (53.07%), aged 33 to 76 years, mean age – 56.9 ± 0.6 (95% CI 55.7-58.08).

To date, the role of inflammatory processes in the development of MS – a syndrome that is a major component of both T2D and NAFLD, is well known. Scientists believe that inflammatory mechanisms contribute to its progression. In 2016, a study in mice that were on a high-fat diet showed that blocking the IL-6 receptor decreased the accumulation of macrophages in adipose tissue.

After activation and incorporation into tissues, macrophages cause inflammation through their own secreted mediators, which contribute to the development of adverse cardiovascular events and increase insulin resistance (Kraakman et al., 2015). IL-6 is secreted by M1 macrophages, which increases the level of CRP in MS (Ridker et al., 2004). In addition, IL-6 is associated with increased insulin resistance in adipocytes and hepatocytes (Pahwa, Adams-Huet & Jialal, 2017).

To prove the relationship between the indicators characterizing the pro-inflammatory profile of a patient with T2D and the occurrence of NAFLD, a simple logistic regression was performed first, and then a step-by-step multiple logistic regression analysis, which identified a reliable relationship between NAFLD and medical and demographic indicators, the state of carbohydrate and lipid metabolism.

Thus, we assume that IL-6 makes a significant contribution to the development of not only MS, but also NAFLD in patients with type 2 diabetes. Therefore, we analyzed the associations between the level of IL-6 and the main risk factors considerably associated with the development of NAFLD in patients with T2D. The study showed that the level of IL-6 in patients with T2D was significantly lower than in group 2A patients (10.38 ± 3.53 pg / ml vs. 16.16 ± 13.08 pg / ml; $p < 0.001$) and group 2B (10.38 ± 3.53 pg / ml vs. 15.95 ± 6.37 ; $p < 0.001$). Moreover, in univariate regression analysis IL-6 levels were significantly associated with age, T2D duration and severe form, as well with BMI, ALT, AST, and total bilirubin (table 1).

Table 1. Associations between IL-6 and components of the metabolic syndrome

Risk factors	Coef.	95% CI	p	_cons	95% CI	p
Age (years)	-0,004	-0,0069-0,0011	0,007	2,89	2,73-3,06	0,000
Female, (yes, no)	0,0228	-0,029-0,085	0,343	2,65	2,61-2,69	0,000
Smoking, (yes, no)	0,023	-0,035-0,082	0,431	2,65	2,62-2,69	0,000
T2D duration (years)	0,012	0,006-0,017	0,000	2,56	2,51-2,62	0,000
Severe T2D, (yes, no)	0,216	0,16-0,27	0,000	2,57	2,53-2,61	0,000
BMI (kg/m2)	0,032	0,026-0,037	0,000	1,59	1,41-1,78	0,000
ALT, IU/L	0,005	0,004-0,005	0,000	2,44	2,35-2,49	0,000
AST, IU/L	0,0055	0,0045-0,006	0,000	2,46	2,41-2,51	0,000
Total bilirubin, umol/l	0,023	0,016-0,028	0,000	2,24	2,13-2,36	0,000

It was quite logical to identify reliable associations between the increase in IL-6 and the development of NAFLD. According to the results of univariate regression the odds ratio for development of NAFLD in patients with T2D is 1.14 (95% CI 1.09-1.21). However, in the multiple logistic regression analysis after correction for a number of factors, in which a reliable connection was obtained in a simple logistic regression analysis, we did not obtain significant association between IL-6 and NAFLD. From the other hand the serum IL-6 significantly associated with obesity parameters, as well as with elevated transaminases (table 2).

IL-8 is a crucial mediator associated with inflammation, where it performs an essential function in neutrophil recruitment and degranulation.

Table 2. Associations between NAFLD and IL-6 levels in patients with T2D in multiple logistic regression analysis

Risk factors	Odds Ratio	95% CI	p
IL -6, pg/ml	0,96	0,86-1,07	0,494
BMI (kg/m ²)	2,78	1,95-3,96	<0,001
ALT, IU/L	1,19	1,02-1,41	0,027
AST, IU/L	1,41	1,18-1,67	<0,001
Severe T2D, (yes, no)	12,87	2,77-59,59	0,001

The secretion of IL-8 is increased by oxidative stress, which causes recruitment of inflammatory cells and induces a further increase in oxidative stress mediators (Vlahopoulos et al., 1999). IL-8 also increases the expression of its own mRNA in adipocytes, which leads to persistent inflammation and infiltration of macrophages (Barchetta et al., 2019). This is confirmed by the work of I. Jialal, which showed a higher level of IL-8 in people with MS compared with control groups (Jialal et al., 2012). IL-8 synthesis and neutrophil infiltration increase in a high glucose environment due to elevated levels of active oxygen species and contribute to impaired wound healing in diabetic skin (Lan et al., 2013). Therefore, understanding such dysfunctions may be the basis for developing new therapeutic approaches in the management of NAFLD in patients with T2D.

We found significant relationship between IL-8 and a number of factors that characterize MS, including indirect with age and positive relationship with female, smoking status, duration and severity of T2D, BMI and a number of laboratory parameters such as ALT and AST activity (table 3).

Other studies have also shown an association between IL-8 and obesity (Sharabiani et al., 2011), but not in patients with type 2 diabetes. We found a relationship between the level of IL-8 and the development of NAFLD in simple regression logistic analysis – OR 1.12 (95% CI 1.06-1.17, p > 0.001). However, in multiple logistic

Table 3. Associations between IL-8 and components of the metabolic syndrome

Risk factors	Coef.	95% CI	p	_cons	95% CI	p
Age (years)	-0,003	-0,005-0,001	0,003	3,52	3,41-3,64	<0,001
Female, (yes, no)	0,070	0,031-0,109	<0,001	3,33	3,29-3,35	<0,001
Smoking, (yes, no)	0,078	0,038-0,117	<0,001	3,33	3,30-3,36	<0,001
T2D duration (years)	0,005	0,001-0,008	0,002	3,32	3,29-3,35	<0,001
Severe T2D, (yes, no)	0,138	0,098-0,177	<0,001	3,30	3,27-3,32	<0,001
BMI (kg/m ²)	0,026	0,022-0,029	<0,001	2,49	2,36-2,62	<0,001
ALT, IU/L	0,0032	0,0027-0,0036	<0,001	3,21	3,18-3,24	<0,001
AST, IU/L	0,004	0,0037-0,0049	<0,001	3,20	3,17-3,23	<0,001
Total bilirubin, umol/l	0,006	0,002-0,010	0,003	3,25	3,17-3,32	<0,001

regression analysis, there were no significant associations between the occurrence of NAFLD and IL-8 levels. At the same time, the level of IL-8 was significantly associated with BMI, ALT, AST and the severity of T2D (table 4).

Table 4. Associations between NAFLD and IL-6 levels in patients with T2D in multiple logistic regression analysis

Risk factors	Odds Ratio	95% CI	p
IL -8, pg/ml	0,98	0,90-1,08	0,797
BMI (kg/m ²)	2,54	1,84-3,50	<0,001
ALT, IU/L	1,22	1,04-1,44	0,014
AST, IU/L	1,3	1,11-1,52	0,001
Severe T2D, (yes, no)	0,86	0,74-0,99	0,044

In sub-analysis the level of pro-inflammatory cytokine IL-8 in patients with RFP, the median value of its content was slightly higher than in patients with low RFP, but this difference was not statistically significant.

A study of anti-inflammatory interleukins in patients with diabetes showed that the median value of IL-6 was significantly lower in patients with rapid RFP than in patients with low RFP (9.8 vs. 13.8 pg / ml, p = 0.028). Therefore, higher level of IL-6 significantly reduces the chances of a patient with T2D to have a RFP (OR 0.94; p = 0.058) (table 5). Thus, we found a significant effect on the rapid RFP in patients with T2D of pro-inflammatory IL-8 and decreased levels of anti-inflammatory cytokine IL-6, indicating the role of prolonged inflammation in this condition. Thus, a number of authors testify that liver fibrosis is the result of a long process

of wound healing (Schuppan & Pinzani, 2012; Trautwein, Friedman, & Pinzani, 2015). In animal experiments, it has been shown that the progression of NASH to fibrosis occurs in the case of recurrent attacks of inflammation, alternating with anti-inflammatory, reparative immune response (Teufel et al., 2016). This is especially true with changes in the environment and contributing to the development of fibrosis lifestyle (Vilar-Gomez et al., 2015).

Conclusion

We found significant relationships between the level of studied interleukins and the components of the metabolic syndrome. Both IL-6 and IL-8 levels are significantly associated with gender, duration and severity of T2D, BMI, ALT, AST and total bilirubin level in a simple logistic regression analysis. However, step-by-step multiple logistic regression analysis revealed no reliable link between both cytokines and NAFLD development. From the other hand elevated IL-8 and decreased IL-6 had a significant effect on the fibrosis progression in patients with NAFLD associated with T2D.

Financing

This research received no external funding.

Conflict of interests

The authors report no potential conflict of interest in any form; the paper was not, and it will not be the subject of commercial interest or reward.

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 author contribution

[0000-0002-4482-0938](https://orcid.org/0000-0002-4482-0938) (A, C, D, E) Galyna Mykhalchyshyn

[0000-0001-9814-689X](https://orcid.org/0000-0001-9814-689X) (B, C, E, F) Nazarii Kobyliak

Table 5. Associations between rapid RFP and individual cytokines in patients with T2D in simple logistic regression analysis

Interleukins	Me (Q ₁ -Q ₃)		P	OR, (95% CI)	p
	Low RFP (n = 44)	Rapid RFP (n = 38)			
IL-8, pg/ml	32,4 (24,4-41,9)	35,05 (25,5-46,6)	0,3991	1,011 (0,99-1,034)	0,310
IL-6, pg/ml	13,8 (8,8-20,75)	9,8 (8,1-13,0)	0,028	0,94 (0,88-1,00)	0,058

[0000-0001-9912-4879](#) (B, C, D) Iuliia analysis and interpretation, D – Writing the article, E – Critical revision of the article, F –
 Komisarenko
 A – Research concept and design, B – Final approval of the article.
 Collection and/or assembly of data, C – Data

REFERENCES

Adams, L. A., Lymp, J. F., St Sauver, J., Sanderson, S. O., Lindor, K. D., Feldstein, A., & Angulo, P. (2005). The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology*, 129(1), 113–121. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.04.014>.

Allen, T. L., & Febrario, M. A. (2010). IL6 as a mediator of insulin resistance: fat or fiction?. *Diabetologia*, 53(3), 399–402. <https://doi.org/10.1007/s00125-009-1627-x>.

Angulo, P., Kleiner, D. E., Dam-Larsen, S., Adams, L. A., Bjornsson, E. S., Charatcharoenwithaya, P., Mills, P. R., Keach, J. C., Lafferty, H. D., Stahler, A., Haffladottir, S., & Bendtsen, F. (2015). Liver Fibrosis, but No Other Histologic Features, Is Associated With Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*, 149(2), 389–97. e10. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.04.043>.

Bahceci, M., Gokalp, D., Bahceci, S., Tuzcu, A., Atmaca, S., & Arikan, S. (2007). The correlation between adiposity and adiponectin, tumor necrosis factor alpha, interleukin-6 and high sensitivity C-reactive protein levels. Is adipocyte size associated with inflammation in adults?. *Journal of endocrinological investigation*, 30(3), 210–214. <https://doi.org/10.1007/BF03347427>.

Bahcecioglu, I. H., Yalniz, M., Ataseven, H., Ilhan, N., Ozercan, I. H., Seckin, D., & Sahin, K. (2005). Levels of serum hyaluronic acid, TNF-alpha and IL-8 in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepato-gastroenterology*, 52(65), 1549–1553.

Barchetta, I., Cimini, F. A., Ciccarelli, G., Baroni, M. G., & Cavallo, M. G. (2019). Sick fat: the good and the bad of old and new circulating markers of adipose tissue inflammation. *Journal of endocrinological investigation*, 42(11), 1257–1272. <https://doi.org/10.1007/s40618-019-01052-3>.

Bowker, N., Shah, R. L., Sharp, S. J., Luan, J., Stewart, I. D., Wheeler, E., Ferreira, M., Baras, A., Wareham, N. J., Langenberg, C., & Lotta, L. A. (2020). Meta-analysis investigating the role of interleukin-6 mediated inflammation in type 2 diabetes. *EBioMedicine*, 61, 103062. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.103062>.

Buechler, C., & Bauer, S. (2012). IL-6 in non-alcoholic fatty liver disease – good, evil or both? *Endocrinology and Metabolic Syndrome*, 2012., e101.

Chalasan, N., Younossi, Z., Lavine, J. E., Diehl, A. M., Brunt, E. M., Cusi, K., Charlton, M., & Sanyal, A. J. (2012). The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology* (Baltimore, Md.), 55(6), 2005–2023. <https://doi.org/10.1002/hep.25762>.

Chao, H. W., Chao, S. W., Lin, H., Ku, H. C., & Cheng, C. F. (2019). Homeostasis of Glucose and Lipid in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *International journal of molecular sciences*, 20(2), 298. <https://doi.org/10.3390/ijms20020298>.

Eslami, M., Sadrifar, S., Karbalaei, M., Keikha, M., Kobylak, N. M., & Yousefi, B. (2020). Importance of the Microbiota Inhibitory Mechanism on the Warburg Effect in Colorectal Cancer Cells. *Journal of gastrointestinal cancer*, 51(3), 738–747. <https://doi.org/10.1007/s12029-019-00329-3>.

Gaschler, M. M., & Stockwell, B. R. (2017). Lipid peroxidation in cell death. *Biochemical and biophysical research communications*, 482(3), 419–425. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.10.086>.

Hamaguchi, M., Kojima, T., Takeda, N., Nakagawa, T., Taniguchi, H., Fujii, K., Omatsu, T., Nakajima, T., Sarui, H., Shimazaki, M., Kato, T., Okuda, J., & Ida, K. (2005). The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease. *Annals of internal medicine*, 143(10), 722–728. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-143-10-200511150-00009>.

Harada, A., Sekido, N., Akahoshi, T., Wada, T., Mukaida, N., & Matsushima, K. (1994). Essential involvement of interleukin-8 (IL-8) in acute inflammation. *Journal of leukocyte biology*, 56(5), 559–564.

Jialal, I., Huet, B. A., Kaur, H., Chien, A., & Devaraj, S. (2012). Increased toll-like receptor activity in patients with metabolic syndrome. *Diabetes care*, 35(4), 900–904. <https://doi.org/10.2337/dc11-2375>.

Kanda, T., Matsuoka, S., Yamazaki, M., Shibata, T., Nirei, K., Takahashi, H., Kaneko, T., Fujisawa, M., Higuchi, T., Nakamura, H., Matsumoto, N., Yamagami, H., Ogawa, M., Imazu, H., Kuroda, K., & Moriyama, M. (2018). Apoptosis and non-alcoholic fatty liver diseases. *World journal of gastroenterology*, 24(25), 2661–2672. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i25.2661>.

Kobylak, N., Abenavoli, L., Falalyeyeva, T., Virchenko, O., Natalia, B., Beregova, T., Bodnar, P., & Spivak, M. (2016). Prevention of NAFLD development in rats with obesity via the improvement of pro/antioxidant state by cerium dioxide nanoparticles. *Clujul medical* (1957), 89(2), 229–235. <https://doi.org/10.15386/cjmed-632>.

Kraakman, M. J., Kammoun, H. L., Allen, T. L., Deswaerte, V., Henstridge, D. C., Estevez, E., Matthews, V. B., Neill, B., White, D. A., Murphy, A. J., Peijs, L., Yang, C., Risis, S., Bruce, C. R., Du, X. J., Bobik, A., Lee-Young, R. S., Kingwell, B. A., Vasanthakumar, A., Shi, W., ... Febrario, M. A. (2015). Blocking IL-6 trans-signaling prevents high-fat diet-induced adipose tissue macrophage recruitment but does not improve insulin resistance. *Cell metabolism*, 21(3), 403–416. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.02.006>.

Lan, C. C., Wu, C. S., Huang, S. M., Wu, I. H., & Chen, G. S. (2013). High-glucose environment enhanced oxidative stress and increased interleukin-8 secretion from keratinocytes: new insights into impaired diabetic wound healing. *Diabetes*, 62(7), 2530–2538. <https://doi.org/10.2337/db12-1714>.

Loomba, R., & Adams, L. A. (2020). Advances in non-invasive assessment of hepatic fibrosis. *Gut*, 69(7), 1343–1352. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-317593>.

Mas, E., Danjoux, M., Garcia, V., Carpentier, S., Ségui, B., & Levade, T. (2009). IL-6 deficiency attenuates murine diet-induced non-alcoholic steatohepatitis. *PloS one*, 4(11), e7929. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0007929>.

Munsterman, I. D., Kendall, T. J., Khelil, N., Popa, M., Lomme, R., Drenth, J., & Tjwa, E. (2018). Extracellular matrix components indicate remodelling activity in different fibrosis stages of human non-alcoholic fatty liver disease. *Histopathology*, 73(4), 612–621. <https://doi.org/10.1111/his.13665>.

Mykhalchyshyn, G., Kobylak, N., & Bodnar, P. (2015). Diagnostic accuracy of acyl-ghrelin and its association with non-alcoholic fatty liver disease in type 2 diabetic patients. *Journal of diabetes and metabolic disorders*, 14, 44. <https://doi.org/10.1186/s40200-015-0170-1>.

Nascimbeni, F., Pais, R., Bellentani, S., Day, C. P., Ratziu, V., Loria, P., & Lonardo, A. (2013). From NAFLD in clinical practice to answers from guidelines. *Journal of hepatology*, 59(4), 859–871. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.05.044>.

Pahwa, R., Adams-Huet, B., & Jialal, I. (2017). The effect of increasing body mass index on cardio-metabolic risk and biomarkers of oxidative stress and inflammation in nascent metabolic syndrome. *Journal of diabetes and its complications*, 31(5), 810–813. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2017.02.010>.

Ridker, P. M., Wilson, P. W., & Grundy, S. M. (2004). Should C-reactive protein be added to metabolic syndrome and to assessment of global cardiovascular risk?. *Circulation*, 109(23), 2818–2825. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000132467.45278.59>.

Sattar, N., McConnachie, A., Shaper, A. G., Blauw, G. J., Buckley, B. M., de Craen, A. J., Ford, I., Forouhi, N. G., Freeman, D. J., Jukema, J. W., Lennon, L., Macfarlane, P. W., Murphy, M. B., Packard, C. J., Stott, D. J., Westendorp, R. G., Whincup, P. H., Shepherd, J., & Wannamethee, S. G. (2008). Can metabolic syndrome usefully predict cardiovascular disease and diabetes? Outcome data from two prospective studies. *Lancet (London, England)*, 371(9628), 1927–1935. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60602-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60602-9).

Schuppan, D., & Pinzani, M. (2012). Anti-fibrotic therapy: lost in translation?. *Journal of hepatology*, 56 Suppl 1, S66–S74. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(12\)60008-7](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(12)60008-7).

Sharabiani, M. T., Vermeulen, R., Scoccianti, C., Hosnijeh, F. S., Minelli, L., Sacerdote, C., Palli, D., Krogh, V., Tumino, R., Chiodini, P., Panico, S., & Vineis, P. (2011). Immunologic profile of excessive body weight. *Biomarkers : biochemical indicators of exposure, response, and susceptibility to chemicals*, 16(3), 243–251. <https://doi.org/10.3109/1354750X.2010.547948>.

Sutti, S., & Albano, E. (2020). Adaptive immunity: an emerging player in the progression of NAFLD. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 17(2), 81–92. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0210-2>.

Teufel, A., Itzel, T., Erhart, W., Brosch, M., Wang, X. Y., Kim, Y. O., von Schönfels, W., Herrmann, A., Brückner, S., Stickel, F., Dufour, J. F., Chavakis, T., Hellerbrand, C., Spang, R., Maass, T., Becker, T., Schreiber, S., Schafmayer, C., Schuppan, D., & Hampe, J. (2016). Comparison of Gene Expression Patterns Between Mouse Models of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Liver Tissues From Patients. *Gastroenterology*, 151(3), 513–525.e0. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.05.051>.

Tilg, H., Moschen, A. R., & Roden, M. (2017). NAFLD and diabetes mellitus. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 14(1), 32–42. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2016.147>.

Torer, N., Ozenirler, S., Yucel, A., Bukan, N., & Erdem, O. (2007). Importance of cytokines, oxidative stress and expression of BCL-2 in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 42(9), 1095–1101. <https://doi.org/10.1080/00365520701286680>.

Trautwein, C., Friedman, S. L., Schuppan, D., & Pinzani, M. (2015). Hepatic fibrosis: Concept to treatment. *Journal of hepatology*, 62(1 Suppl), S15–S24. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.02.039>.

Vairaktaris, E., Yapijakis, C., Serefoglou, Z., Derka, S., Vassiliou, S., Nkenke, E., Vylliotis, A., Wiltfang, J., Avgoustidis, D., Critselis, E., Neukam, F. W., & Patsouris, E. (2007). The interleukin-8 (-251A/T) polymorphism is associated with increased risk for oral squamous cell carcinoma. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*, 33(4), 504–507. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2006.11.002>.

Vilar-Gomez, E., Martinez-Perez, Y., Calzadilla-Bertot, L., Torres-Gonzalez, A., Gra-Oramas, B., Gonzalez-Fabian, L., Friedman, S. L., Diago, M., & Romero-Gomez, M. (2015). Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*, 149(2), 367–e15. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.04.005>.

Vlahopoulos, S., Boldogh, I., Casola, A., & Brasier, A. R. (1999). Nuclear factor-kappaB-dependent induction of interleukin-8 gene expression by tumor necrosis factor alpha: evidence for an antioxidant sensitive activating pathway distinct from nuclear translocation. *Blood*, 94(6), 1878–1889.

Webb, M., Yeshua, H., Zelber-Sagi, S., Santo, E., Brazowski, E., Halpern, Z., & Oren, R. (2009). Diagnostic value of a computerized hepatorenal index for sonographic quantification of liver steatosis. *AJR. American journal of roentgenology*, 192(4), 909–914. <https://doi.org/10.2214/AJR.07.4016>.

Yamamura, S., Eslam, M., Kawaguchi, T., Tsutsumi, T., Nakano, D., Yoshinaga, S., Takahashi, H., Anzai, K., George, J., & Torimura, T. (2020). MAFLD identifies patients with significant hepatic fibrosis better than NAFLD. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*, 40(12), 3018–3030. <https://doi.org/10.1111/liv.14675>.

Рівень ІЛ-6 та ІЛ-8 та їх асоціативний зв'язок з неалкогольною жировою хворобою печінки у хворих на цукровий діабет 2 типу

Михальчишин Галина, Кобиляк Назарій, Комісаренко Юлія

Доктор медичних наук, доцент кафедри ендокринології, Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, Україна

Address for correspondence:

Kobyliak Nazarii

E-mail: nazariikobyliak@gmail.com

Анотація: неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) характеризується накопиченням ліпідів у гепатоцитах понад 5% маси печінки за відсутності надмірного споживання алкоголю та вторинних причин захворювань органу. Зусилля багатьох вчених у всьому світі зосереджені на покращенні розуміння патогенетичних процесів і тригерів прогресування НАЖХП, з акцентом на одночасному вивченні кількох патофізіологічних шляхів для виявлення порушень у всьому спектрі захворювання. Метою роботи було дослідити рівні інтерлейкіну (ІЛ)-6 та ІЛ-8 в сироватці крові та їх асоціативні зв'язки з антропометричними параметрами та метаболічним профілем у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу (ЦД2) в залежності від наявності НАЖХП. У дослідження було включено 375 пацієнтів із ЦД2 у віці 40–80 років. Усіх пацієнтів розділили на 3 групи. До контрольної групи увійшли 98 хворих на ЦД2 без НАЖХП. До основної групи увійшли хворі на ЦД2 з НАЖХП, які були поділені на 2 підгрупи залежно від активності трансаміназ: з нормальною активністю (група 2А, n = 150) та з підвищеною (група 2В, n = 127). З метою виявлення предикторів швидкого прогресування фіброзу печінки у хворих на ЦД2 було проведено субаналіз, до якого увійшли 82 пацієнти. Виявлено статистично значущі зв'язки між рівнем досліджених ІЛ та компонентами метаболічного синдрому. За допомогою простого логістичного регресійного аналізу встановлено, що рівні ІЛ-6 і ІЛ-8 значною мірою пов'язані зі статтю, тривалістю та тяжкістю ЦД2, індексом маси тіла, активністю аланінамінотрансферази (АЛТ) і аспаратамінотрансферази (АСТ) та рівнем загального білірубіну. Однак покроковий множинний логістичний регресійний аналіз не виявив значущого зв'язку між обома цитокинами та розвитком НАЖХП. З іншого боку, підвищений ІЛ-8 і знижений ІЛ-6 мали значний вплив на прогресування фіброзу в пацієнтів з НАЖХП, пов'язаною з ЦД2. Наше дослідження продемонструвало значний зв'язок між рівнем ІЛ-6 і ІЛ-8 та компонентами метаболічного синдрому, такими як ожиріння або активність трансаміназ, але не з самою НАЖХП.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу; неалкогольна жирова хвороба печінки, інтерлейкін-6, інтерлейкін-8, метаболічний синдром, інсулінорезистентність, ожиріння.



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

This article is an **open access** article distributed under the terms

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

UDC: 616.441-006.6-071

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.3\(141\).2023.97-102](https://doi.org/10.32345/USMYJ.3(141).2023.97-102)

Received: March 06, 2023

Accepted: July 26, 2023

Modern diagnosis and treatment of papillary thyroid cancer

Bardychevskiy Dmytro¹, Yuzvenko Violetta², Tovkai Oleksandr²

¹O. Bohomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

²Ukrainian Scientific and Practical Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of MoH of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Address for correspondence:

Bardychevskiy Dmytro

E-mail: dimabardichevskii@gmail.com

Abstract: thyroid cancer is the most common malignant tumor of the endocrine glands, accounting for 1% of all cases of malignant neoplasms. According to the National Cancer Registry, 24,626 patients with thyroid cancer were identified in Ukraine for the period from 2014 to 2021, of which 4,556 were men (18.5%) and 20,070 were women (81.5%). Treatment of papillary thyroid cancer combines three methods: surgery, the use of radioiodine therapy, and hormone replacement therapy with levothyroxine drugs. The aim of this work, based on the example of a clinical case, was to analyze the patient's route, methods of diagnosis, and treatment of a thyroid neoplasm in accordance with current guidelines and recommendations. This clinical case highlights the importance of early diagnosis of TG diseases, namely papillary thyroid cancer. The patient turned to the clinic of the Ukrainian Scientific and Practical Center for Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of MoH of Ukraine with complaints of an increase in the front surface of the neck and deterioration of the general condition for a long time. After analyzing the complaints, the patient was sent for a comprehensive examination, where an ultrasound of the TG revealed a mass, cytological examination confirmed a thyroid papillary cancer, grade 6. After undergoing preparation, the patient was referred for surgical intervention, namely extrafascial thyroidectomy. Combined treatment was carried out (operative intervention and treatment with the drug I¹³¹), and a suppressive dose of levothyroxine was prescribed, followed by dose correction and dynamic supervision by an endocrinologist. The described clinical case testifies to the high quality of diagnosis and treatment of a patient with thyroid papillary cancer in the conditions of a highly specialized endocrinological center. This approach fully meets the international requirements for the treatment of thyroid cancer. Despite the difficult epidemiological situation in Ukraine and the state of war, the patient was promptly referred to the Ukrainian Scientific and Practical Center for Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues, where she received the necessary assistance in full.

Keywords: [hormone replacement therapy](#), [papillary carcinoma](#), [thyroglobulin](#), [thyroidectomy](#), [thyroid gland](#).

Introduction

According to the data obtained during the GLOBOCAN study of morbidity and mortality from malignant neoplasms, in 2020, in the structure of oncological diseases, malignant neoplasms of the thyroid gland (TG) are in ninth place and occupy 8.6% of the total number (Pizzato M, Vaccarella S, 2022; Sung H, Bray F, 2020). Thyroid cancer (TC) is the most common malignant tumor of the endocrine glands, which accounts for 1% of all cases of malignant neoplasms (Megwalu UC, Moon PK, 2022). Diagnosis of TC remains a difficult problem. The standard method of preoperative diagnosis of TC after ultrasound examination (ultrasound) is fine-needle aspiration puncture biopsy (FNA) with a cytological examination (Smith T, Kaufman CS, 2021). FNA allows to assess the risk of malignant potential and determines clear indications for operative treatment. However, the result depends on the accuracy of getting into the focus and has certain limitations, in particular, in the differential diagnosis of follicular tumors of the TG, assigned to the diagnostic category III-V according to the Bethesda classification (Kiernan CM, Solórzano CC, 2017). Similar cytological findings occur in about 10-40% of cases and require surgical interventions for diagnostic purposes, although only in 10-15% of cases a malignant process is confirmed during a histological examination. (Mon SY, Hodak SP, 2018).

In Ukraine, up to 3,000 cases of TC have registered annually, and the mortality rate reaches 10-12 people per 1 million population, which is twice as high as the average statistical indicators in the world. According to the National Cancer Registry, in Ukraine for the period from 2014 to 2021, 24,626 patients with TC were identified, of which 4,556 were men (18.5%) and 20,070 were women (81.5%). On average, 3078.25 ± 136.15 people were diagnosed per year. The incidence rate among women is 3.8 times higher than among men. The average incidence rate in Ukraine for 2014-2021 was 6.5 per 100,000 population (Kurochkin A, Moskalenko Yu, 2022).

The study of histological types of malignant neoplasms of the TG showed that the papillary variant of the TC is the most often observed (70.5-81.9%). The share of follicular TC ranges from

12.8 to 19.2%. Medullar cancer occurs much less often – in 1.5-4.6% of cases, while undifferentiated and squamous cell carcinoma is extremely rare (0.2-3.3% of cases) (Kurochkin A, Moskalenko Yu, 2022; Tovkai, O. A., YI Komisarenko, 2022). The prognosis of TC is generally favorable, and the relapse rate is in the range of 5 to 20% (Ulisse S, Ferent IC, 2021).

The results of researches in recent years indicate that the increase in the incidence of papillary TC is partially related to the increase in the number of preventive examinations (Olson E, Silberstein PT, 2019).

Treatment of papillary TC combines three methods: surgery, the use of radioiodine therapy, and hormone replacement therapy with levothyroxine drugs (Nguyen QT, Plodkowski RA, 2015).

Therefore, it is important to use modern diagnostic methods aimed at establishing and confirming the diagnosis in order to identify thyroid neoplasms to choose the right treatment tactics and the fastest recovery of the patient.

Aim

The purpose of this work, based on the example of a clinical case, was to analyze the patient's route, methods of diagnosis, and treatment of a thyroid neoplasm according to current instructions and recommendations.

Clinical case description

Patient K., 57 years old, applied for a consultation at the Ukrainian Scientific and Practical Center for Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of MoH of Ukraine with complaints of pain and swelling in the right side of the neck, swallowing disorders, shortness of breath with minor physical exertion, dizziness. These complaints have arisen in the last three months. There is no family history of thyroid pathology and oncological pathology. Objectively: at the time of examination, the general condition of the patient is relatively satisfactory. The patient has a normosthenic physique, the skin is pale pink and moist. Blood pressure 135/80 mm Hg, heart rate 85 in 1 min. Breathing is vesicular, wheezing is absent. There is no peripheral edema. The TG is not enlarged on palpation, dense consistency.

The patient was examined by an endocrinologist, and directed to laboratory tests to clarify the function of the TG, ultrasound of the

TG, and ultrasound of the vessels of the head and neck. An ultrasound of the brachiocephalic arteries revealed extravasal compression of the internal jugular vein on the right, so multispiral computed tomography (MSCT) of the mediastinal organs was recommended.

Ultrasound of the TG revealed its typical location, without sealing of the capsule. An isoechoic formation of a non-homogeneous echo structure measuring 5x12 mm is visualized in the right lobe of the TG. In the upper pole, on the dorsal surface of the right lobe, a formation measuring 7x12 mm, irregular in shape, with clear borders is localized. The echo structure of the formation is heterogeneous due to small calcifications. In general, thyroid tissue is isoechoic, the echostructure is heterogeneous due to small hydrophilic areas. Additional formations along the vascular-nerve bundle are not identified. Thyroid volume according to Brunn: right lobe 8.91 cm³, left lobe 3.94 cm³. In the lower pole of the right lobe, there is an accumulation of macrocalcifications up to 7 mm in size. In the upper third of the collector to the right to the middle of the sternocleidomastoid muscle, altered lymph nodes with microcalcifications of 24 and 28 mm in size were found.

MSCT of the neck and chest with intravenous contrast revealed signs of a neoplasm of the right lobe of the TG without extrathyroidal spread, multiple small hypovascular foci in both lobes of the TG, and lymphadenopathy of neck nodes of secondary genesis. In the mediastinum and parenchyma of both lungs, volumetric, focal, and fresh infiltrative changes were not detected.

Laboratory data: complete blood count corresponds to the reference values, ionized calcium (Ca²⁺) – 1.21 mmol/l (reference values 1.13-1.32 mmol/l), thyroid stimulating hormone (TSH) – 0.46 μIU/mL (0.3-4.2 μIU/mL), free thyroxine (fT₄) – 1.09 ng/dL (0.89-1.76 ng/dL), free triiodothyronine (fT₃) – 4.06 pg/ml (2,3-4.2 pg/mL), antibodies to thyroid peroxidase (AT-TPO) – 25.8 IU/mL (< 50 ml), parathyroid hormone – 38.5 pg/mL (16-46 pg/mL), calcitonin – less than 2 pg/mL (< 5.89 pg/mL).

After the studies, the patient underwent FNAB of thyroid formations, followed by immunocytochemical studies. Cytological

conclusion: node of the right lobe of the TG (12 mm) – papillary cancer, class 6, DAPIV – 12. DAP(dipeptidyl-aminopeptidases IV) is a cellular enzyme actively involved in oncogenesis of the thyroid gland, and the cytochemical study of DAP IV is considered as a marker of cell malignancy (Fig. 1). In the lymph nodes of the neck of the third collector on the right, metastasis of papillary TC, 26 mm in size. Class 6. DAP 12 (Fig. 2).

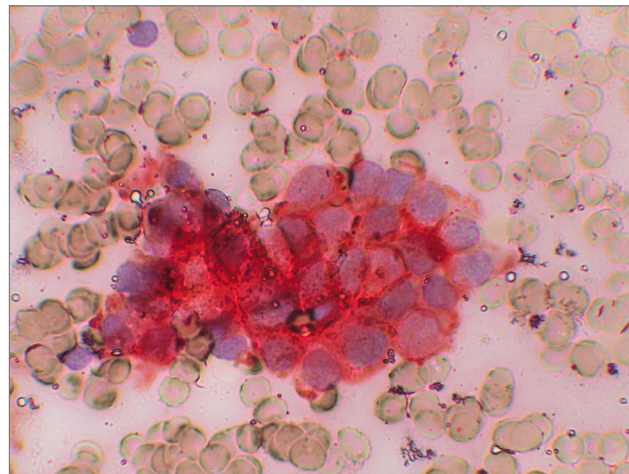


Figure 1. Cytochemical activity study DAPIV – 12

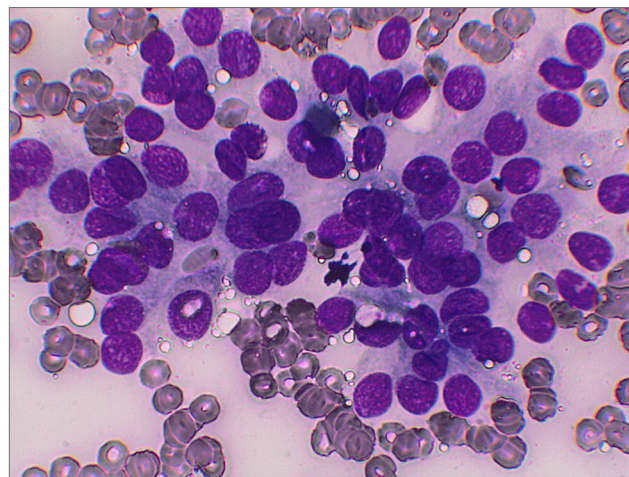


Figure 2. The structure of atypical cells that are suspicious for papillary TC.
The May–Grünwald stain

The patient was diagnosed with multinodular goiter. Suspicion of papillary cancer (15.0 mm) of the right lobe of the TG, signs of extraorganic invasion (into the trachea, right laryngeal nerve, vessels), metastasis to level VI lymph nodes (2/21, d = 10.0-18.0 mm), II-V level on the right (5/20, d = 1.0-25.0 mm).

The patient was transferred to the surgical department of the Ukrainian Scientific and Practical Center for Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of MoH of Ukraine for planned surgical intervention. Extrafascial thyroidectomy, central and right-sided modified neck dissection, and lymphadenectomy were performed. Intraoperative histological express examination revealed metastases of papillary cancer in 2-5 lymph nodes on the right. During the surgical intervention, an invasion into the reverse laryngeal nerve on the right was detected, and reinnervation of the nerve was performed.

In the postoperative period, the patient showed signs of phonation disturbance. The postoperative wound healed by primary intention. In the postoperative period, calcium D3 was prescribed at a dose of 1500 mg/day, vitamin D 4000 IU once a day, and B vitamins (B1, B6, B12). After the treatment, there was a positive trend.

Considering the size of the tumor, extra organ invasion, and presence of metastases, the patient is referred for further treatment with radioactive iodine treatment. For a month, the patient followed a diet with a low iodine content and did not receive levothyroxine preparations.

A month after surgery and before treatment with radioactive iodine (I^{131}), an examination was carried out. TSH level was 82.4 μ IU/mL (reference values 0.3-4.2 μ IU/mL), thyroglobulin – 0.98 ng/mL, antibodies to thyroglobulin – 552.0 IU/mL, Ca^{2+} – 1.24 mm/L.

The patient received treatment with I^{131} with a total dose of 5180.0 MBq for five days. Whole body scintigraphy with I^{131} revealed an accumulation of a radiopharmaceutical (RP) in the projection of the thyroid bed on the left and the upper third of the neck along the midline of the neck (d. Thyreoglossus).

After combined therapy (surgery and treatment with I^{131}), the patient has prescribed a suppressive dose of levothyroxine 125 mcg/day, followed by dose adjustment after 6-8 weeks. Upon re-examination, the patient noted the presence of positive dynamics, the phonation function was restored, and there were no complaints of pain and swelling of the neck, impaired swallowing, shortness of breath, and dizziness.

The woman was prescribed lifelong replacement therapy with thyroid hormone preparations (levothyroxine) at a dose of 125 mcg/day, followed by dose adjustment. It was recommended to study the level of TSH, thyroglobulin, antibodies to thyroglobulin, parathyroid hormone, ionized calcium, and ultrasound of the thyroid bed and neck after 2 months. In the future, the patient undergoes a mandatory annual oncological examination in highly specialized centers with an examination by endocrinologists.

Discussion

This clinical case makes it possible to understand the need for prompt examination of patients. The woman was examined in full according to the recommendations of the European Thyroid Association (Lebbink CA, Krude H, 2022).

In clinical practice, there are cases of unjustified surgical treatment of thyroid nodules without verification of their structure. In this case, there are operational risks, and the need to take replacement therapy throughout the patient's life.

Ultrasound of the TG is used not only as a method for detecting and describing formations of the TG and a way to monitor the implementation of FNA of suspicious nodes but also to visualize the spread of the oncological process. Ultrasound is performed to identify cervical lymph nodes suspicious for metastatic disease. Based on the data obtained, the volume of surgical intervention is determined (Tovkai, Zemskov, 2022). As noted in the American Thyroid Association guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated TC, ultrasound is the first-line imaging modality for individuals with suspected or proven TC (Yeh MW, Bernet VA, 2015).

The generally recognized "gold standard" for the treatment of differentiated TC is total thyroidectomy, supplemented by dissection of the lymphatic collectors, followed by radioiodine ablation of the residual thyroid tissue (Yeh MW, Bernet VA, 2015). It has been proven that this approach significantly reduces the recurrence rate, mortality rates, and also allows monitoring of patients by the level of thyroglobulin in the blood and/or antibodies to it regarding the possible occurrence of metastases, which in most cases are effectively treated with radioactive iodine (Ostafichuk M, Tarashchenko Y, 2022).

In the future, patients with TC are recommended periodic outpatient monitoring with the determination of relevant indicators.

The described clinical case testifies to the high quality of diagnostics and treatment of a patient with papillary TC in a highly specialized endocrinological center. This approach fully meets international requirements for the treatment of TC. Despite the difficult epidemiological situation in Ukraine and the state of war, the patient was timely referred to the Ukrainian Scientific and Practical Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues, where she received the necessary assistance in full.

Conclusion

An integrated approach in accordance with international recommendations contributes to the prompt diagnosis of papillary TC and the determination of patient treatment tactics, which positively affects the duration and quality of life. Adequate treatment improves the quality of life and achieves positive long-term results.

Financing

This study did not receive external funding.

Conflict of interest

The authors declare that there is no conflict of interest and no financial interest in the preparation of this article.

Consent for publication

The authors obtained consent to publish this work from a patient relevant to this manuscript.

ORCID ID and author contributions

[0000-0002-9812-943X](https://orcid.org/0000-0002-9812-943X) (C, D) Dmitry Bardichevsky

[0000-0002-5562-4406](https://orcid.org/0000-0002-5562-4406) (A, B, C, F) Yuzvenko Violetta

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

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

REFERENCES

- Gupta, S., Coronado, G. D., Argenbright, K., Brenner, A. T., Castañeda, S. F., Dominitz, J. A., ... & Pignone, M. (2020). Mailed fecal immunochemical test outreach for colorectal cancer screening: summary of a Centers for Disease Control and Prevention–sponsored summit. *CA: a cancer journal for clinicians*, 70(4), 283-298.
- Kiernan, C. M., & Solórzano, C. C. (2017). Bethesda category III, IV, and V thyroid nodules: can nodule size help predict malignancy?. *Journal of the American College of Surgeons*, 225(1), 77-82. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2017.02.002>
- Kurochkin, A. V., & Moskalenko, Y. V. (2022). Analysis of thyroid cancer incidence and mortality trends among the residents of the Sumy region. [https://doi.org/10.21272/eumj.2022;10\(4\):322-332](https://doi.org/10.21272/eumj.2022;10(4):322-332)
- Lebbink CA, Links TP, Czarniecka A, Dias RP, Elisei R, Izatt L, Krude H, et al. (2022). European Thyroid Association Guidelines for the management of pediatric thyroid nodules and differentiated thyroid carcinoma. *Eur Thyroid J*. <https://doi.org/10.1530/ETJ-22-0146>.
- Megwalu, U. C., & Moon, P. K. (2022). Thyroid cancer incidence and mortality trends in the United States: 2000–2018. *Thyroid*, 32(5), 560-570.
- Mon, S. Y., Riedlinger, G., Abbott, C. E., Seethala, R., Otori, N. P., Nikiforova, M. N., ... & Hodak, S. P. (2018). Cancer risk and clinicopathological characteristics of thyroid nodules harboring thyroid-stimulating hormone receptor gene mutations. *Diagnostic cytopathology*, 46(5), 369-377.
- Nguyen, Q. T., Lee, E. J., Huang, M. G., Park, Y. I., Khullar, A., & Plodkowski, R. A. (2015). Diagnosis and treatment of patients with thyroid cancer. *American health & drug benefits*, 8(1), 30.
- Olson, E., Wintheiser, G., Wolfe, K. M., Droessler, J., & Silberstein, P. T. (2019). Epidemiology of thyroid cancer: a review of the National Cancer Database, 2000-2013. *Cureus*, 11(2).
- Ostafichuk, M., Kovalenko, A., Zelinska, H., & Tarashchenko, Y. (2022). Surgical treatment of radioiodine-resistant metastases of well-differentiated thyroid carcinoma in the lymph nodes of the neck. *Endokrynologia | Endocrinology*, 27(2), 114-123. <https://doi.org/10.31793/1680-1466.2022.27-2.114>
- Pizzato, M., Li, M., Vignat, J., Laversanne, M., Singh, D., La Vecchia, C., & Vaccarella, S. (2022). The epidemiological landscape of thyroid cancer worldwide: GLOBOCAN estimates for incidence and mortality rates in 2020. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 10(4), 264-272.
- Smith, T., & Kaufman, C. S. (2021). Ultrasound Guided Thyroid Biopsy. *Techniques in Vascular and Interventional Radiology*, 24(3), 100768.
- Tovkai, O. A., Palamarchuk, V. O., Lishchinsky, P. O., Kuts, V. V., Stotska, L. V., Chirkov, Y. E., & Zemskov, S. V. (2020). Можливість ультразвукового дослідження щодовня виявлення метастазів папілярного раку щитоподібної залози в центральні лімфатичні вузли шийї. *Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery*, (3), 7-15.

Ulisse, S., Baldini, E., Lauro, A., Pironi, D., Tripodi, D., Lori, E., ... & Sorrenti, S. (2021). Papillary thyroid cancer prognosis: An evolving field. *Cancers*, 13(21), 5567.

Yeh, M. W., Bauer, A. J., Bernet, V. A., Ferris, R. L., Loevner, L. A., Mandel, S. J., ... & Steward, D. L. (2015). American Thyroid Association Surgical Affairs Committee Writing Task Force. American thyroid association statement on preoperative imaging for thyroid cancer surgery. *Thyroid*, 25(1), 3-14.

Товкай, О. А., Паламарчук, В. О., Грищенко, К. В., Зелінська, Н. Б., Юзвенко, Т. Ю., & Комісаренко, Ю. І. (2022). Мультифокальний папілярний рак щитоподібної залози у дітей і дорослих. Лекція. *Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery*, (3), 47-67.

Сучасна діагностика та лікування папілярного раку щитоподібної залози

Бардичевський Дмитро¹, Юзвенко Віолетта², Товкай Олександр²

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

²Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ, Україна

Address for correspondence:

Bardychevskiy Dmytro

E-mail: dimabardichevskii@gmail.com

Анотація: рак щитоподібної залози (РЩЗ) – найпоширеніша злоякісна пухлина ендокринних залоз, яка становить 1% від всіх випадків злоякісних новоутворень. За даними Національного реєстру раку, в Україні за період з 2014 по 2021 рік виявлено 24626 хворих на РЩЗ, з них 4556 чоловіків (18,5%) і 20070 жінок (81,5%). Лікування папілярного РЩЗ поєднує в собі три методи: хірургічний, використання радіоїодтерапії та замісної гормональної терапії препаратами левотироксину. Метою даної роботи на прикладі клінічного випадку було проведення аналізу маршруту пацієнта, методів діагностики та лікування новоутворення щитоподібної залози згідно з діючими настановами та рекомендаціями. Даний клінічний випадок висвітлює важливу значущість ранньої діагностики захворювань щитоподібної залози, а саме папілярного раку ЩЗ. Пацієнтка звернулась в клініку Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України зі скаргами на збільшення передньої поверхні шиї та погіршення загального стану протягом тривалого часу. Проаналізувавши скарги, пацієнтка була направлена на комплексне обстеження, де при УЗД ЩЗ було виявлено утворення, цитологічним дослідженням підтверджено папілярний РЩЗ, клас 6. Після проходження підготовки, пацієнтка направлена на оперативне втручання, а саме екстрафасціальну тиреоїдектомію. Проведено комбіноване лікування (оперативне втручання та лікування препаратом I¹³¹), призначено супресивну дозу левотироксину з подальшою корекцією дози та динамічним наглядом ендокринолога.

Описаний клінічний випадок свідчить про високу якість діагностики, лікування пацієнтки з папілярним РЩЗ в умовах високоспеціалізованого ендокринологічного центру. Такий підхід повністю відповідає міжнародним вимогам до лікування РЩЗ. Попри складну епідеміологічну ситуацію в Україні, воєнний стан, пацієнтка була своєчасно скерована до Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин, де отримала необхідну допомогу в повному обсязі.

Ключові слова: екстраорганна інвазія, папілярний рак, радіоїодтерапія, тиреоглобулін, тиреоїдектомія, щитоподібна залоза.



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

This article is an **open access** article distributed under the terms

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

UDC: 615.282.015.8:582.282.123.4

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.3\(141\).2023.103-111](https://doi.org/10.32345/USMYJ.3(141).2023.103-111)

Received: June 07, 2023

Accepted: August 15, 2023

Сучасні погляди на проблему антимікотикорезистентності штамів грибів родів *Fusarium* та *Aspergillus* в розрізі концепції One Health

Гринзовська Анастасія¹, Бобир Віталій²

¹Аспірант кафедри мікробіології, вірусології та імунології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. 01601, м. Київ, Україна

²Доктор медичних наук, професор, доцент кафедри мікробіології, вірусології та імунології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

Address for correspondence:

Hrynzovska Anastasiia

E-mail: hrynzovska@nmu.ua

Анотація: концепція One Health «Єдине Здоров'я» об'єднує здоров'я людей, тварин та стан навколишнього середовища, вона підкреслює необхідність співпраці між різними секторами, такими як медицина, ветеринарія, екологія, громадське здоров'я та іншими науками для досягнення більшого розуміння і керування загальними загрозами здоров'ю. Дана концепція виникла від усвідомлення того, що багато захворювань, включаючи інфекційні хвороби, рак і психічні розлади, мають спільні корені, пов'язані зі станом екосистеми. Наприклад, поширення інфекційних хвороб може бути зумовлене змінами клімату, втратою біорізноманіття, нерациональним використанням антибіотиків, ксенобіотиків та іншими факторами. Крім того, збудники захворювань тварин також можуть набувати патогенних властивостей і створювати загрозу громадському здоров'ю. One Health впроваджує такий підхід до здоров'я, який замість традиційного вертикального підходу є орієнтованим на системний, він спонукає до комплексних дій для попередження і контролю захворюваності на різних рівнях. Цей підхід включає комплексну медичну діагностику, моніторинг, дослідження і координацію, а також посилення співпраці між науковцями, лікарями, ветеринарами, екологами та іншими фахівцями. Безумовно, важливим питанням в контексті реалізації концепції One Health є дослідження питання формування резистентності до протигрибкових препаратів у мікроскопічних грибів, включаючи представників роду *Fusarium* та *Aspergillus*. Співвідношення природної та штучної резистентності може бути дуже варіабельним серед різних штамів грибів, навіть в межах одного виду чи роду. Це пов'язано з генетичною різноманітністю грибів і їхньою здатністю до мутацій та адаптації до нових умов. Враховуючи ці фактори, важливо постійно здійснювати моніторинг резистентності міцелярних грибів до протигрибкових препаратів та виявляти появу нових резистентних штамів. Це дасть можливість правильно використовувати антимікробні засоби та забезпечити ефективне лікування.

Ключові слова: One Health, *Fusarium*, *Aspergillus*, резистентність, поширеність.

Вступ

One Health – це концепція, яка визначається як всесвітня стратегія розширення міждисциплінарного співробітництва та комунікацій у всіх аспектах охорони здоров'я людей, тварин і навколишнього середовища (One Health Initiative will unite human and veterinary medicine, 2023). Яскравим прикладом такої взаємодії може бути дослідження актуальності питання фузаріозу в медичній практиці (Sáenz, V., Alvarez-Moreno, C. & Ramírez A.M.C., 2020).

Основні ідеї концепції One Health включають:

1. Взаємодія між здоров'ям людини, тварин та екосистем. One Health визнає, що здоров'я людей не може бути розглянуте окремо від здоров'я тварин і стану навколишнього середовища.
2. Виявлення і реагування на хвороби, які передаються від тварин до людей (зоонози) і від людей до тварин (антропонози), що включає моніторинг, діагностику, лікування та превентивні заходи для запобігання поширенню хвороб.
3. Попередження епідемій і пандемій шляхом забезпечення раннього виявлення нових видів інфекційних агентів і посилення співпраці між лікарями, ветеринарами, науковцями та іншими фахівцями.

4. Захист здоров'я екосистем і збереження біологічного різноманіття. One Health визнає важливість збереження екосистем, оскільки вони є основою здоров'я людей і тварин.

5. Міжсекторальна співпраця і обмін інформацією. Концепція One Health підкреслює важливість співпраці між медичними, ветеринарними, екологічними та іншими секторами.

Представники роду *Fusarium* відносяться до мікроорганізмів, які часто зустрічаються у ґрунті, підземних і надземних частинах рослин, рослинних рештках і природних субстратах (Nelson, P.E. & Anaissie, E.J., 1994). Ці мікроскопічні гриби можуть знаходитись в повітрі та у водному середовищі, включаючи природну морську воду (Elvers, K.T. & Larrin-Scott, H.M., 1998). Більшість патогенних представників даної групи можуть бути виявлені в зразках навколишнього середовища, включаючи водопровідні системи лікарень (Short, D.P.G. & Geiser, D.M., 2011). Деякі види аспергілів, такі як *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus* і *Aspergillus niger* також є поширеними грибами, які можуть бути присутні в навколишньому середовищі, у ґрунті, рослинах, харчових продуктах і повітрі. Вони здатні бути патогенними для людей, зокрема, для пацієнтів зі зниженою імунною функцією, хронічними захворюван-

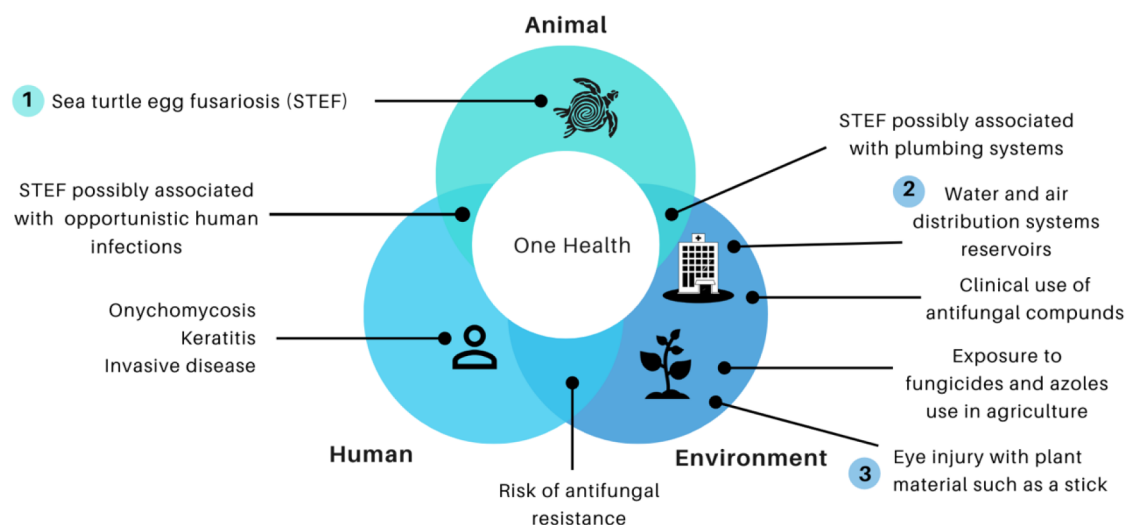


Рис. 1. Використання концепції One Health в розрізі актуальності фузаріозу у медичній практиці (Sáenz, V., Alvarez-Moreno, C. & Ramírez A.M.C., 2020).

нями або імунодепресією (Lavergne R- A. & Gargala G., 2015).

Наслідки впливу коменсальних мікроорганізмів на здоров'я як тварин, так і людей часто недооцінюють. Вважається, що 58% мікроорганізмів, які є патогенними для людини, можуть передаватися від тварин. Крім того, в цілому 73% патогенних видів мають зоонозне походження (Woolhouse ME, Gowtage-Sequeria S., 2005). Щоб досягти швидкої реакції на пом'якшення захворювання, важливо досліджувати цілі мікробні спільноти, включаючи як патогенні, так і непатогенні мікроорганізми. Сьогодні така мікробіота, спільна для людей і тварин, може досліджуватись в рамках концепції One Health, оскільки в наш час відбуваються постійні зміни навколишнього середовища та тісний контакт із тваринами (Trinh P., & Rabinowitz PM., 2018).

Мета

Дослідити проблему поширення резистентних штамів грибів роду *Fusarium* та *Aspergillus* та можливість використання концепції One Health для протидії розповсюдженню мультирезистентних штамів.

Матеріали і методи

Теоретичний аналіз та узагальнення джерел сучасної наукової літератури, розміщених в електронній базі даних PubMed.

Результати та обговорення

Рід *Fusarium* – це різноманітна група грибів, здатних спричиняти захворювання широкого спектру рослин. Він є п'ятим патогеном у списку «десяти найпопулярніших грибкових патогенів рослин» (Dean R. & Ellis, J., 2012). *Fusarium* є таким родом грибів, які здатні впливати на рослини, гризунів і людей. Вони можуть бути присутні у ґрунті, рослинах, харчових продуктах та інших середовищах. Серед людей інфекції, викликані даними мікроорганізмами, зазвичай реєструються у осіб зі знизеним імунним статусом, пацієнтів з опіками, травмами або після трансплантації органів. Даних щодо поширеності представників роду *Fusarium* в Україні є вкрай мало, відомо лише, що вона може залежати від таких факторів, як регіон та кліматичні умови.

Лікування інфекцій, спричинених грибами *Aspergillus* або *Fusarium* зазвичай включає

протигрибкову терапію, яка в деяких випадках може бути доповнена хірургічним втручанням. Основою терапії зазвичай є системне використання протигрибкових препаратів. Деякі з них, що можуть бути ефективними проти *Aspergillus* і *Fusarium*, включають:

- Азоли: такі як вориконазол, позаконазол, ітраконазол. Вони мають широкий спектр дії та можуть бути ефективними проти багатьох видів грибів.
- Амфотерицин В: інші системні протигрибкові препарати, які можуть використовуватися при важких інфекціях.
- Ехиноциандіни: наприклад, каспифунгін або мікафунгін, які також можуть виявитися ефективними проти деяких штамів *Aspergillus* або *Fusarium*.

Представники цього роду можуть викликати захворювання фузаріоз, яке спричиняє в'янення декоративних рослин на всіх етапах виробництва (Gullino M.L. & Elmer W.H., 2015). Ці патогени також здатні інфікувати зернові культури, які є важливими для харчування людей і тварин. Деякі види виробляють мікотоксини, такі як фумонізін, дезоксиніваленол і зеараленон (Wu F., 2007).

Боротьба зі спалахами фузаріозу в сільському господарстві є серйозною проблемою. Зусилля, спрямовані на зменшення сільськогосподарських втрат від грибкових захворювань, включають хімічний та біологічний контроль, а також використання фунгіцидів, зокрема сполук азолів (Singh R.P. & Huerta-Espino J., 2016). Також представники роду *Fusarium* можуть бути причиною опортуністичних інфекцій у водних тварин, таких як морські коники, черепахи, дельфіни, ластоногі. Інфікування фузаріозом вважається основною причиною зменшення популяції черепах у всьому світі (Cafarchia C. & Diepeningen A.D., 2020).

Якщо ж розглядати небезпеку представників роду *Fusarium* для людей, то варто зазначити, що їх поширення часто пов'язують системами водопостачання та водовідведення. Стоки, аератори змішувачі, душові у лікарнях визначено як потенційні резервуари для розповсюдження даних мікроорганізмів з розвитком нозокоміальних інфекцій (Anaissie E.J.

& Chanock S.J., 2002). Саме у водопровідних системах лікарень була виявлена найбільша кількість патогенних видів цих грибів. Крім того, вони часто рееструються і в зразках навколишнього середовища (Short, D.P.G. & Geiser, D.M., 2011).

Розслідуючи спалахи даних інфекцій у відділеннях лікарень, де знаходились пацієнти з імунodefіцитом, дослідниками було встановлено, що злив є чи не основною ланкою у механізмі повітряного розповсюдження конідій в повітрі: з ним може бути пов'язана передача інфекції (Litvinov N. & Marques H.H., 2015). Крім того, конідії у повітряно-крапельному стані також можуть бути джерелом інфекції у випадку неефективного чи не достатнього обміну повітря (Carter C.D., Barr V.A., 1997). Нещодавніми дослідженнями встановлено генетичну спорідненість між видами *Fusarium*, виділеними з повітря приміщень лікарні та тими, що були виділені з культур крові гематологічних пацієнтів. Результати цих експериментів свідчать про те, що повітря може бути потенційним джерелом фузаріозу (Nucci M., Anaissie E., 2007).

Наразі, поки що немає офіційних рекомендацій стосовно ефективної терапії хворих, інфікованих представниками роду *Fusarium*. Зазвичай, для лікування фузаріозного оніхомікозу використовують лікування лаками для нігтів і протигрибкові препарати. Слід відмітити, що фузаріозний оніхомікоз і кератит важко піддається лікуванню. Разом з тим, системне лікування оніхомікозу ітраконазолом або тербінафіном зазвичай ефективне, але рецидиви дуже поширені (Tosti A. & Iorizzo M., 2003). Крім того, лікування грибкового кератиту є проблемою через обмежену та різну чутливість представників роду *Fusarium* до протигрибкових препаратів. Це може бути пов'язане з їх не достатнім проникненням у тканини, що призводить до низької біодоступності препарату (Saha P. & Sharma N., 2019).

Сьогодні активно вивчається питання формування резистентності даних збудників до протигрибкових препаратів. Якщо ж розглядати формування резистентності *Aspergillus fumigatus* до препаратів, які використовуються в секторі сільського господарства, то варто

зазначити, що недавні дослідження продемонстрували наявність стійких до триазолу штамів *A. fumigatus*, виділених з голландських цибулин рослин, імпортованих до Ірландії, також триазолостійкий *A. fumigatus* був виявлений у зразках ґрунту з квіткових полів компосту, рослин у горщиках і навіть ґрунту декоративних рослин (Prigitano A & Tortorano AM, 2011; Haas D & Vuzina W, 2016). Слід відмітити, що лише у 2014 році Нідерланди експортували 2,48 мільярди цибулин тюльпанів по всьому світу, що створило можливість для прискореного розповсюдження цього триазолостійкого патогена у ґрунтових середовищах в різних країнах (Katie Dunne, 2017).

Сучасна норма використання деяких триазолів, які є найбільшим класом азолових фунгіцидів, становить близько 100 г/га культури (Azevedo M.M. & Gonçalves Rodrigues A., 2015). Не виключено, що широке використання азолів у сільському господарстві може сприяти формуванню резистентності серед різноманітних грибкових патогенів людини до протигрибкових лікарських засобів, що використовуються в медичній практиці. Існує низка публікацій, в яких повідомляються про наявність у *Aspergillus fumigatus*, виділених з квіткових полів де використовувались азолові фунгіциди, стійкості до азолів, що має вагоме медичне значення (Alvarez-Moreno C & Le Pape P., 2017; Schoustra S.E. & Verweij P.E., 2019; Godeau C. & Rocchi S., 2019).

Відомо, що азолові фунгіциди, які були виявлені в зразках навколишнього середовища, демонструють активність *in vitro* проти *A. fumigatus*. Ці фунгіциди включають азаконазол, епоксиконазол, тебуконазол, протіоконазол, дифенконазол, пропіконазол, ципроконазол, прохлораз та імазаліл (Snelders E. & van der Lee H.A., 2012). В наш час проводяться численні дослідження зразків навколишнього середовища на наявність стійких до азолів *A. fumigatus*, однак, присутність азолових фунгіцидів у зразках зазвичай при цьому не визначалась (Bader O. & Groß U., 2015; Toyotome T. & Komatsu R., 2016). Іншими дослідниками встановлено виражену закономірність між концентрацією азолових фунгіцидів та присутністю стійких до азолів

A. fumigatus на лісопильних заводах, зокрема виявлено виражений зв'язок між кількістю резистентних колоній і концентрацією пропіконазолу (Jeanvoine A. & Millon L., 2017). Подібні результати були отримані при дослідженні азолових фунгіцидів у зразках, взятих на квіткових полях Колумбії (Alvarez-Moreno C & Le Pape P., 2017). Водночас для подальшого аналізу та використання отриманих результатів у сільськогосподарській, ветеринарній та клінічній практиці, необхідне більш детальне дослідження механізмів формування резистентності до протигрибкових препаратів у даних мікроорганізмів.

В одному з досліджень представники роду *Fusarium* показали первинну або вторинну резистентність практично до всіх протигрибкових препаратів, які зараз використовуються (азолів, ехінокандинів та полієнів) (Al-Hatmi A.M.S & Hoog G.S., 2016). Мікроорганізм, стійкий до впливу препарату, описується як такий, що має первинну або внутрішню резистентність. Вторинна резистентність розвивається у відповідь на вплив антимікробного агента (White T.C. & Bowden R.A., 1998). Обидва ці механізми були описані для даного роду грибів, хоча молекулярні механізми внутрішньої резистентності залишаються невідомі. Вторинна стійкість до азолів була продемонстрована у *A. fumigatus* і зазвичай залежить від зміненої експресії *CYP51*, гену, який кодує стерин 14 α -деметилазу (Pérez-Cantero, A. & Capilla J., 2020). В роді *Fusarium* є три аналогічні *CYP51* гени, які позначаються як *CYP51A*, *CYP51B* та *CYP51C*. У *F. graminearum*, виділеного зі зразків сільськогосподарських об'єктів, описано надекспресію *CYP51A* в присутності тебуконазолу (Becher, R. & Wirsal S.G.R., 2011). Останні дані показують, що рівні мРНК *CYP51A* *F. keratoplasticum* підвищуються в ~ 6500 разів у відповідь на азолові протигрибкові препарати для компенсації втрати *CYP51B* функції за рахунок інгібування азолу. Також було зафіксовано виражений зв'язок резистентності до вориконазолу з делецією промотору *CYP51A* розміром 23 bp в ізолятах *F. keratoplasticum* (James J.E. & Cannon R.D., 2020). Лінійно-специфічні (LS) хромосоми

були описані в кількох патогенних для рослин нитчастих грибах. Недавнє дослідження виявило наявність LS у двох клінічних штамів *F. oxysporum*, які відіграють важливу роль у адаптації ніші та резистентності, наприклад, подвоєння генів, що кодують синтез ергостеролу і, крім того, понад 70 копій генів, що кодують різні ефлюксні насоси (Zhang Y. & Coleman J.J., 2020).

Крім того, нещодавно повідомлялося, що кілька генів *F. oxysporum* і *F. solani*, пов'язаних з механізмами протигрибкової резистентності, такими як шляхи синтезу ергостеролу, ефлюксні насоси ліків, реакція на окислювальний стрес і біосинтез клітинної стінки, диференційовано регулювалися під час лікування препаратом амфотерицином В (AMB) і позаконазолом (PSC) (Castillo-Castañeda A. & Celis Ramírez A.M., 2020).

З кінця 2000-х років в Європі все частіше повідомляють про стійкість *Aspergillus fumigatus* до триазолів. Зростання кількості стійких *Aspergillus* також може бути пов'язане зі змінами в популяції пацієнтів, зокрема збільшенні кількості осіб зі зниженим імунітетом, таких як хворі на ВІЛ/СНІД, реципієнтів трансплантатів, хворих на рак або приймаючих імунодепресанти. Ці групи пацієнтів мають підвищений ризик розвитку грибкових інфекцій, включаючи інфекції *Aspergillus* і можуть бути більш вразливі до стійких штамів грибів. Ця нова проблема системи охорони здоров'я виникає двома різними шляхами: набуття резистентності *in vivo* – як наслідок тривалого лікування медичними азолами або *de novo* – виділення стійкого штаму безпосередньо з навколишнього середовища, пов'язане з широким використанням азолових фунгіцидів у сільському господарстві. Другий шлях набуття резистентності був спочатку описаний у Нідерландах, а потім про нього було повідомлено в кількох країнах Європи, Азії та Африки, що може пояснити нещодавню появу стійких *A. fumigatus* у пацієнтів, які раніше не отримували азолів (Meis, J. F. & Verweij P.E., 2016). У Європі було виявлено зв'язок між використанням азолів у навколишньому середовищі та розвитком перехресної резистентності до медичних триазолів через мутації

TR_{34/L98H} і TR_{46/Y121F/T289A} в гені *cup51A* та у його промоторній ділянці (Snelders E., 2009). Нещодавно повідомлялося про мутації TR_{34/L98H} і TR_{46/Y121F/T289A} у штамів *A. fumigatus*, виділених у США (Wiederhold N. P., 2016).

У сільському господарстві можуть відбуватись зміни, які створюють умови, що сприяють росту та розмноженню представників роду *Aspergillus*. Наприклад, збільшена вологість, нераціональне використання ґрунтів, неправильне зберігання сільськогосподарських продуктів тощо можуть сприяти збільшенню популяції штамів *Aspergillus*. Дослідження на наявність стійких до азолів штамів *A. fumigatus*, пов'язаних із застосуванням азолових фунгіцидів, проводились у Колумбії. Зразки ґрунту були зібрані з клумб, квіткових полів і громадських садів на околицях, передмістях і в центрі міста Боготи. З 86 відібраних проб ґрунту, в 17 (19,8%) виявлено присутність *A. fumigatus*, з яких вісім (9,3%) містили 40 штамів, здатних рости на середовищах, що містять ітраконазол та/або вориконазол. Усі штами, стійкі до триазолу, крім одного, були виділені із зразків ґрунту, зібраного з квіткових полів і клумб (39/40). Важливо, що більшість з них мали механізми молекулярної стійкості TR_{46/Y121F/T289A}, TR_{34/L98H} і TR₅₃, а один штам, стійкий до азолу, мав ген *cup51A* дикого типу. Зразки ґрунту з квіткових полів і грядок містили 4 азольні фунгіциди (пенконазол, дифенконазол, тетраконазол і тебуконазол). Результати даного дослідження підкреслюють необхідність проведення широкіх досліджень для визначення резистентних до азолів *A. fumigatus* та їх поширеність як у клінічних зразках, так і в зразках, отриманих з навколишнього середовища (Alvarez-Moreno C & Le Pape P., 2017).

Висновки

Концепція One Health може забезпечити ефективний підхід у питанні у боротьби з мікробною резистентністю – однією з 10 найбільших глобальних загроз громадському здоров'ю (World Health Organization, 2020).

Комплексні дослідження щодо фузаріозу тварин і рослин життєво важливі для розуміння відповідних інфекцій людини. Фунгіциди контролюють грибові захворювання, але ба-

гато фунгіцидів мають спільну цільову дію з протигрибовими засобами. Це пояснює, чому масове використання фунгіцидів у сільському господарстві є ризикованим у плані розвитку стійкості до протигрибових засобів у клінічній практиці. Щоб правильно розпізнати фузаріоз у людей, тварин і рослин, епідеміологічний аналіз та мікробіологічні дослідження повинні бути проведені в усіх сегментах. Урядові, сільськогосподарські, клінічні та ветеринарні органи повинні розпочати спільні дії, щоб забезпечити виконання підходу «Єдиного здоров'я» щодо фузаріозу. Дана концепція має інтегрувати питання грибових захворювань в системи охорони здоров'я і покращити міждисциплінарні дослідження, які включають пацієнта, навколишнє середовище та взаємозв'язок між усіма елементами, які мають вплив у сільському господарстві, а також на захворювання людей і тварин.

Досягнутий синергізм сприятиме розвитку системи охорони здоров'я шляхом прискорення впровадження нових принципів біомедичних досліджень, розширення бази наукових знань, покращення медичної освіти та клінічної допомоги. При правильному використанні це допоможе захистити здоров'я та врятувати мільйони життів.

Фінансування

Дане дослідження не отримало зовнішнього фінансування.

Конфлікт інтересів

Дана публікація не викликає будь-якого конфлікту між авторами, не була і не буде предметом комерційної зацікавленості чи винагороди в жодній формі.

Згода на публікацію

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

ORCID ID та внесок авторів

[0000-0002-2273-3331](https://orcid.org/0000-0002-2273-3331) (A, B, C, D, E, F)

Anastasiia Hrynzovska

[0000-0002-8310-8011](https://orcid.org/0000-0002-8310-8011) (B, C, D, E, F) Vitalii Bobur

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

ЖИТЕПАТЯ

Al-Hatmi, A.M.S.; Meis, J.F.; de Hoog, G.S. Fusarium: Molecular Diversity and Intrinsic Drug Resistance. *PLoS Pathog.* 2016, 12, e1005464.

Alvarez-Moreno, C.; Lavergne, R.A.; Hagen, F.; Morio, F.; Meis, J.F.; Le Pape, P. Azole-resistant *Aspergillus fumigatus* harboring TR 34 /L98H, TR 46 /Y121F/T289A and TR 53 mutations related to flower fields in Colombia. *Sci. Rep.* 2017, 7, 1–8.

Anaissie, E.J.; Kuchar, R.T.; Rex, J.H.; Francesconi, A.; Kasai, M.; Müller, F.C.; Lozano-Chiu, M.; Summerbell, R.C.; Dignani, M.C.; Chanock, S.J.; et al. Fusariosis Associated with Pathogenic *Fusarium* Species Colonization of a Hospital Water System: A New Paradigm for the Epidemiology of Opportunistic Mold Infections. *Clin. Infect. Dis.* 2002, 33, 1871–1878.

Azevedo, M.M.; Faria-Ramos, I.; Cruz, L.C.; Pina-Vaz, C.; Gonçalves Rodrigues, A. Genesis of Azole Antifungal Resistance from Agriculture to Clinical Settings. *J. Agric. Food Chem.* 2015, 63, 7463–7468.

Bader O, Tünnermann J, Dudakova A, Tangwattanachuleeporn M, Weig M, Groß U. Environmental isolates of azole-resistant *Aspergillus fumigatus* in Germany. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59:4356–9.

Becher, R.; Weihmann, F.; Deising, H.B.; Wirsal, S.G.R. Development of, a novel multiplex DNA microarray for *Fusarium graminearum* and analysis of azole fungicide responses. *BMC Genom.* 2011, 12, 1–17.

Cafarchia, C.; Paradies, R.; Figueredo, L.A.; Iatta, R.; Desantis, S.; Di Bello, A.V.F.; Zizzo, N.; van Diepeningen, A.D. *Fusarium* spp. in Loggerhead Sea Turtles (*Caretta caretta*): From Colonization to Infection. *Vet. Pathol.* 2020, 57, 139–146.

Carter, C.D.; Barr, B.A. Infection control issues in construction and renovation. *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* 1997, 18, 587–596

Castillo-Castañeda, A.; Cañas-Duarte, S.J.; Guevara-Suarez, M.; Guarro, J.; Restrepo, S.; Celis Ramírez, A.M. Transcriptional response of *Fusarium oxysporum* and *Neocosmospora solani* challenged with amphotericin B or posaconazole. *Microbiology* 2020, 166, 1–11.

Dean R.; Van Kan, J.A.L.; Pretorius, Z.A.; Hammond-Kosack, K.E.; Di Pietro, A.; Spanu, P.D.; Rudd, J.J.; Dickman, M.; Kahmann, R.; Ellis, J.; et al. The Top 10 fungal pathogens in molecular plant pathology. *Mol. Plant Pathol.* 2012, 13, 414–430.

Elvers, K.T.; Leeming, K.; Moore, C.P.; Lappin-Scott, H.M. Bacterial-fungal biofilms in flowing water photo-processing tanks. *J. Appl. Microbiol.* 1998, 84, 607–618.

Godeau, C.; Reboux, G.; Scherer, E.; Laboissiere, A.; Lechenault-Bergerot, C.; Millon, L.; Rocchi, S. Azole-resistant *Aspergillus fumigatus* in the hospital: Surveillance from flower beds to corridors. *Am. J. Infect. Control* 2019, 48, 2019–2021.

Gullino M.L.; Daughtrey, M.L.; Garibaldi, A.; Elmer, W.H. *Fusarium* wilts of ornamental crops and their management. *Crop Prot.* 2015, 73, 50–59.

Haas D Lesch S Buzina W et al. . Culturable fungi in potting soils and compost. *Med Mycol* 2016; 54:825–34.

James, J.E.; Lamping, E.; Santhanam, J.; Milne, T.J.; Abd Razak, M.F.; Zakaria, L.; Cannon, R.D. A 23 bp *cyp51A* Promoter Deletion Associated With Voriconazole Resistance in Clinical and Environmental Isolates of *Neocosmospora keratoplastica*. *Front. Microbiol.* 2020, 11, 1–15.

Jeanvoine A, Rocchi S, Reboux G, Crini N, Crini G, Millon L. Azole-resistant *Aspergillus fumigatus* in sawmills of Eastern France. *J Appl Microbiol.* 2017;123:172–84.

Katie Dunne and others, Intercountry Transfer of Triazole-Resistant *Aspergillus fumigatus* on Plant Bulbs, *Clinical Infectious Diseases*, Volume 65, Issue 1, 1 July 2017, Pages 147–149, <https://doi.org/10.1093/cid/cix257>

Lavergne R- A, Morio F, Favennec L, Dominique S, Meis JF, Gargala G, et al. First description of azole-resistant *Aspergillus fumigatus* due to TR46/Y121F/T289A mutation in France. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59:4331–5.

Litvinov, N.; da Silva, M.T.N.; van der Heijden, I.M.; Graça, M.G.; Marques de Oliveira, L.; Fu, L.; Giudice, M.; Zilda de Aquino, M.; Odone-Filho, V.; Marques, H.H.; et al. An outbreak of invasive fusariosis in a children's cancer hospital. *Clin. Microbiol. Infect.* 2015, 21, 268.e1–268.e7.

Meis, J. F., Chowdhary, A., Rhodes, J. L., Fisher, M. C. & Verweij, P. E. Clinical implications of globally emerging azole resistance in *Aspergillus fumigatus*. *Philos Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 371(1709), doi: 10.1098/rstb.2015.0460 (2016)

Nelson, P.E.; Dignani, M.C.; Anaissie, E.J. Taxonomy, biology, and clinical aspects of *Fusarium* species. *Clin. Microbiol. Rev.* 1994, 7, 479–504.

Nucci, M.; Anaissie, E. *Fusarium* infections in immunocompromised patients. *Clin. Microbiol. Rev.* 2007, 20, 695–704.

One Health Initiative One Health Initiative Will Unite Human and Veterinary Medicine. Available online: <http://www.onehealthinitiative.com>

Pérez-Cantero, A.; López-Fernández, L.; Guarro, J.; Capilla, J. Azole resistance mechanisms in *Aspergillus*: Update and recent advances. *Int. J. Antimicrob. Agents* 2020, 55, 1–10.

Prigitano A Venier V Cogliati M De Lorenzis G Esposito MC Tortorano AM . Azole-resistant *Aspergillus fumigatus* in the environment of northern Italy, May 2011 to June 2012. *Euro Surveill* 2014; 19:20747.

Sáenz, V.; Alvarez-Moreno, C.; Pape, P.L.; Restrepo, S.; Guarro, J.; Ramírez, A.M.C. A One Health Perspective to Recognize Fusarium as Important in Clinical Practice. *J. Fungi* 2020, 6, 235. <https://doi.org/10.3390/jof6040235>

Sáenz, V.; Alvarez-Moreno, C.; Pape, P.L.; Restrepo, S.; Guarro, J.; Ramírez, A.M.C. A One Health Perspective to Recognize Fusarium as Important in Clinical Practice. *J. Fungi* 2020, 6, 235. <https://doi.org/10.3390/jof6040235>

Sahay, P.; Singhal, D.; Nagpal, R.; Maharana, P.K.; Farid, M.; Gelman, R.; Sinha, R.; Agarwal, T.; Titiyal, J.S.; Sharma, N. Pharmacologic therapy of mycotic keratitis. *Surv. Ophthalmol.* 2019, 64, 380–400.

Schoustra, S.E.; Debets, A.J.M.; Rijs, A.J.M.M.; Zhang, J.; Snelders, E.; Leendertse, P.C.; Melchers, W.J.G.; Rietveld, A.G.; Zwaan, B.J.; Verweij, P.E. Environmental hotspots for azole resistance selection of *Aspergillus fumigatus*, The Netherlands. *Emerg. Infect. Dis.* 2019, 25, 1347–1353.

Short, D.P.G.; O'Donnell, K.; Zhang, N.; Juba, J.H.; Geiser, D.M. Widespread occurrence of diverse human pathogenic types of the fungus *Fusarium* detected in plumbing drains. *J. Clin. Microbiol.* 2011, 49, 4264–4272.

Singh, R.P.; Singh, P.K.; Rutkoski, J.; Hodson, D.P.; He, X.; Jørgensen, L.N.; Hovmøller, M.S.; Huerta-Espino, J. Disease Impact on Wheat Yield Potential and Prospects of Genetic Control. *Annu. Rev. Phytopathol.* 2016, 54, 303–322.

Snelders E, Camps SM, Karawajczyk A, Schaftenaar G, Kema GH, van der Lee HA, et al. Triazole fungicides can induce cross-resistance to medical triazoles in *Aspergillus fumigatus*. *PLoS One.* 2012;7:e31801.

Snelders, E. et al. Possible environmental origin of resistance of *Aspergillus fumigatus* to medical triazoles. *Appl. Environ. Microbiol.* 75, 4053–7, doi: 10.1128/AEM.00231-09 (2009)

Tosti, A.; Piraccini, B.M.; Lorenzi, S.; Iorizzo, M. Treatment of nondermatophyte mold and *Candida onychomycosis*. *Derm. Clin.* 2003, 21, 491–497

Toyotome T, Fujiwara T, Kida H, Matsumoto M, Wada T, Komatsu R. Azole susceptibility in clinical and environmental isolates of *Aspergillus fumigatus* from eastern Hokkaido, Japan. *J Infect Chemother.* 2016;22:648–50.

Trinh P, Zaneveld JR, Safranek S, Rabinowitz PM. 2018. One Health relationships between human, animal, and environmental microbiomes: a mini-review. *Front Public Health* 6:235.

White, T.C.; Marr, K.A.; Bowden, R.A. Clinical, cellular, and molecular factors that contribute to antifungal drug resistance. *Clin. Microbiol. Rev.* 1998, 11, 382–402.

Wiederhold, N. P. et al. First Detection of TR34 L98H and TR46 Y121F T289A Cyp51 Mutations in *Aspergillus fumigatus* isolates in the United States. *J. Clin. Microbiol.* 54, 168–71, doi: 10.1128/JCM.02478-15 (2016).

Woolhouse ME, Gowtage-Sequeria S. 2005. Host range and emerging and reemerging pathogens. *Emerg Infect Dis* 11:1842–1847.

World Health Organization. 2020. 10 global health issues to track in 2021. World Health Organization, Geneva, Switzerland. <https://www.who.int/news-room/spotlight/10-global-health-issues-to-track-in-2021>.

Wu, F. Measuring the economic impacts of *Fusarium* toxins in animal feeds. *Anim. Feed Sci. Technol.* 2007, 137, 363–374.

Zhang, Y.; Yang, H.; Turra, D.; Zhou, S.; Ayhan, D.H.; DeJulio, G.A.; Guo, L.; Broz, K.; Wiederhold, N.; Coleman, J.J.; et al. The genome of opportunistic fungal pathogen *Fusarium oxysporum* carries a unique set of lineage-specific chromosomes. *Commun. Biol.* 2020, 3, 1–12.

Modern views on the problem of antifungal resistance of strains of fungi of the genera *Fusarium* and *Aspergillus* in the context of the concept of One Health

Hrynzovska Anastasiia¹, Bobyr Vitalii²

¹Postgraduate student, department of microbiology, virology and immunology of Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

²Doctor of Science, Professor, department of microbiology, virology and immunology of Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Address for correspondence:

Hrynzovska Anastasiia

E-mail: hrynzovska@nmu.ua

*Abstract: the «One Health» concept integrates human, animal and environmental health and emphasizes the need for collaboration between different sectors such as medicine, veterinary medicine, ecology, public health and other sciences to achieve greater understanding and management of common health threats. This concept arose from the realization that many diseases, including infectious diseases, cancer and mental disorders, have common roots related to the state of the ecosystem. For example, the spread of infectious diseases can be caused by climate changes, loss of biodiversity, inappropriate use of antibiotics, xenobiotics, and other factors. In addition, pathogens of animal diseases can also acquire pathogenic properties and pose a threat to public health. «One Health» implements such an approach to health, which instead of the traditional vertical approach is system-oriented, it encourages comprehensive actions to prevent and control disease at different levels. This approach includes comprehensive medical diagnostics, monitoring, research and coordination, as well as strengthening cooperation between scientists, doctors, veterinarians, ecologists and other specialists. Undoubtedly, an important issue in the context of the implementation of the «One Health» concept is the study of the formation of resistance to antifungal drugs in microscopic fungi, including representatives of the genera *Fusarium* and *Aspergillus*. The ratio of natural to artificial resistance can be highly variable among different fungal strains, even within the same species or genus. This is due to the genetic diversity of fungi and their ability to mutate and adapt to new conditions. Considering these factors, it is important to constantly monitor the resistance of mycelial fungi to antifungal drugs and detect the emergence of new resistant strains. This will make it possible to use antimicrobials correctly and provide effective treatment.*

Keywords: [One Health](#), [Fusarium](#), [Aspergillus](#), [strain](#), [prevalence](#).



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

This article is an **open access** article distributed under the terms

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

UDC: 616.833.1-006.44-06-071

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.3\(141\).2023.112-116](https://doi.org/10.32345/USMYJ.3(141).2023.112-116)

Received: July 13, 2022

Accepted: July 24, 2023

Нейролімфоматоз при неходжкінській лімфомі

Розенков Сергій¹, Кирилюк Софія², Негрич Тетяна²¹Студент ЛНМУ імені Данила Галицького, м. Львів, Україна²Кафедра неврології стоматологічного факультету ЛНМУ імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

Address for correspondence:

Rozenkov Serhii

E-mail: 28102000yapachi@gmail.com

Анотація: метою роботи було вивчити особливості клінічного перебігу, діагностики та лікування нейролімфоматозу у вигляді ураження гілок трійчастого, лицевого черепномозкових нервів та лівого ліктьового нерву при дифузній В-великоклітинній неходжкінській лімфомі на основі клінічного випадку. Представлено огляд клінічного випадку ураження периферичної нервової системи у пацієнтки 1977 року народження з дифузною В-великоклітинною неходжкінською лімфомою. Діагноз встановлено на основі клінічних проявів ураження гілок трійчастого та лівого лицевого нервів, лівого ліктьового нерву, магнітно-резонансної томографії голови і головного мозку, електронеуроміографії, імуногістохімічного дослідження біоптату інфільтрата з ураженої щічної гілки лівого лицевого нерву. У пацієнтки в березні 2022 року виник помірний периферичний парез м'язів зліва, пекучий біль зі зниженням тактильної і больової чутливості спинки, крила носа та приносової лівої ділянки. Через тиждень спостерігалось зниження сили, порушення тактильної та больової чутливості, та затерпання четвертого і п'ятого пальців лівої руки. Протягом місяця пекучий біль поширився на ліву щічну, навколоротову, підборідну ділянки обличчя. В 2021 році хворій було діагностовано В-великоклітинну неходжкінську лімфому з ураженням правих підпахвинного, надключичного лімфатичних вузлів, лівої молочної залози, після чого проведено хіміотерапію та досягнуто клінічної ремісії. Під час магнітно-резонансної томографії голови і головного мозку виявлено периневральне ураження третьої гілки правого, другої гілки лівого трійчастих нервів та щічної гілки лівого лицевого нерву. За допомогою електронеуроміографії встановлено аксональне ураження лівого ліктьового нерву. Результати імуногістохімічного дослідження біоптату інфільтрату з ураженої щічної гілки лицевого нерву підтвердили неходжкінську дифузну В-великоклітинну лімфому, GCB фенотип і ураження нерву внаслідок НХЛ. Лікування множинної нейропатії за допомогою глюкокортикостероїдів, нестероїдних протизапальних препаратів, інгібіторів ацелихолінестерази та специфічної хіміотерапії призвело до обмеженого терапевтичного ефекту. Призначення прегабаліну сприяло зменшенню вираженості нейропатичного болю в ділянці обличчя. Таким чином, нейролімфоматоз – досить рідкісний прояв неходжкінських лімфом, для підтвердження діагнозу якого важливим є використання магнітно-резонансної томографії голови і головного мозку, а також імуногістохімічне дослідження біоптату інфільтрата ураженого нерву. В українській науковій медичній літературі мало описаних випадків нейролімфоматозу при НХЛ, хоча вони трапляються в пацієнтів, варто більш детально висвітлити особливості клінічного перебігу, діагностику і лікування в цих хворих.

Ключові слова: черепні нерви, лімфома, неоплазма, нейролімфоматоз, мононевропатія, парестезія, поліневропатія, прегабалін.

Вступ

Неходжкінські лімфоми (НХЛ) – це гетерогенна група гематопоетичних пухлин, при цьому дифузна В-великоклітинна лімфома складає 25% від усіх НХЛ і є найпоширенішою серед дорослих осіб (Leeuwenye et al., 2014). З усіх НХЛ при дифузній В-великоклітинній лімфомі найчастіше уражається центральна та периферична нервові системи (Padala, & Kallam, 2022. Liu, & Barta, 2019). При НХЛ може відбуватися інфільтрація черепних або периферичних нервів – виникає нейролімфоматоз (НЛ). НЛ – це досить рідкісний стан і виникає в близько 0,2% пацієнтів з НХЛ (Baehring, Damek, Martin, Betensky & Hochberg, 2003). Інфільтрації при НЛ можуть проявлятися у вигляді мононейропатії, множинної нейропатії, симетричної нейропатії або плексопатії (Grisold W., Grisold A., Marosi, Meng, & Briani, 2015).

Мета

Вивчити особливості клінічного перебігу, діагностики та лікування нейролімфоматозу у вигляді ураження гілок трійчастого, лицевого черепномозкових нервів та лівого ліктьового нерву при дифузній В-великоклітинній неходжкінській лімфомі на основі клінічного випадку.

Матеріали і методи

Наведено клінічний випадок нейролімфоматозу у пацієнтки 1977 року народження з дифузною В-великоклітинною неходжкінською лімфою. Хворій було проведено неврологічне обстеження, загальні та біохімічні аналізи крові, сечі. Також застосовували магнітно-резонансну томографію (МРТ) голови і головного мозку з контрастуванням гадолінієм потужністю 1,5 Т (Avanto Magnetom, Siemens), електронейроміографію, імуногістохімічне дослідження біоптату інфільтрата ураженої щічної гілки лівого лицевого нерву. Під час лікування від пацієнтки було отримано письмову інформовану згоду на аналіз та обробку персональних даних.

Опис клінічного випадку

У пацієнтки 1977 року народження у березні 2022 року виник помірний периферичний парез м'язів зліва, пекучий біль спинки, крила носа та приносової лівої ділянки. Через тиждень спостерігалось затерпання четвертого і п'ятого пальців лівої руки.

В 2021 році хворій було діагностовано В-великоклітинну неходжкінську лімфому з ураженням правих підпахвинного, надключичного лімфатичних вузлів, лівої молочної залози. На фоні проведеної хіміотерапії досягнуто клінічної ремісії.

При об'єктивному огляді загальний стан пацієнтки задовільний.

Артеріальний тиск 125/80 мм.рт.ст, частота серцевих скорочень 78/хвилину, тони серця звучні, ритмічні, частота дихання 15/хвилину, дихання при аускультатії везикулярне, температура тіла 36,6°C, щитоподібна залоза не болюча, не збільшена.

Під час неврологічного огляду виявлено помірний периферичний парез м'язів обличчя зліва, зниження сили в четвертому та п'ятому пальцях лівої руки, зниження тактильної і больової чутливості в зоні іннервації лівого ліктьового нерву на 4, 5 пальцях лівої руки та на спинці, крилі носа, приносовій ділянці зліва. Протягом місяця пекучий біль поширився на ліву щічну, навоколоротову, підборідну ділянки обличчя.

Хворій проведена лабораторна діагностика: загальні аналізи крові та сечі, біохімічний аналіз крові. Відзначався лейкоцитоз до $11,3 \times 10^9/\text{л}$. Під час МРТ голови і головного мозку (Рис. 1, Рис. 2) виявлено периневральне ураження третьої гілки правого, другої гілки лівого трійчастих нервів та щічної гілки лівого лицевого нерву. Периневральне ураження мало товщину від 4 до 15 мм. За допомогою електронейроміографії встановлено аксональне ураження лівого ліктьового нерву. Згідно з результатами імуногістохімічного дослідження біоптату інфільтрата з щічної гілки лівого лицевого нерву виявлено:

CD 20 (Ab-1, Thermo scientific) – позитивна реакція в пухлинних клітинах;

CD 30 Ab-1 (Clone Ber-H2, Thermo scientific) – негативна реакція в пухлинних клітинах;

CD 45/T 200/LCA Ab-2 (EpreDia) – позитивна реакція в пухлинних клітинах;

SOX-11 (MD-58/MRQ-58, Master diagnostica) – негативна реакція в пухлинних клітинах;

CD 3 (EP41, Master diagnostica) – негативна реакція в пухлинних клітинах;

CD 10 (Clone56C6, Master diagnostica) – позитивна реакція в пухлинних клітинах;

bel-2-alpha Ab-1 (Clone 100/D5, Thermo scientific) – позитивна реакція в пухлинних клітинах;

BCL6 (Clone LN22, Master diagnostica) – позитивна реакція в пухлинних клітинах;

Cyclin D1 (Clone EP12, Dako) – негативна реакція в пухлинних клітинах;

MUM1/IRF4 (MUM1p, Master diagnostica) – вогнищево позитивна реакція в пухлинних клітинах;

Ki 67 (SP6, Master diagnostica) – 65%.

Підтверджена неходжкінська дифузна В-великоклітинна лімфома, GCB фенотип і ураження нерву внаслідок НХЛ. Були проведені консультації гематолога, онколога.

Беручи до уваги скарги, дані анамнезу хвороби, лабораторних та інструментальних методів обстеження, консультацій онкогематолога хворій встановлено діагноз: нейролімфоматоз з ураженням гілок обох трійчастих нервів, лівого лицевого нерву, лівого ліктьового нерву.

Призначено етіотропне специфічне лікування цитарабіном та цисплатином, а також кортикостероїди, нестероїдні протизапальні препарати, інгібітори ацетилхолінестерази. На фоні цієї терапії не виявлено зменшення нейропатичного болю в пацієнтки. З метою зменшення больового синдрому на обличчі застосовувалося симптоматичне лікування прегабаліном в дозі 75 мг 2 рази на день, що призвело до зниження нейропатичного болю на обличчі. В подальшому пацієнтці рекомендовано додаткові курси хіміотерапії, а також продовження прийому прегабаліну для повного усунення нейропатичного болю.

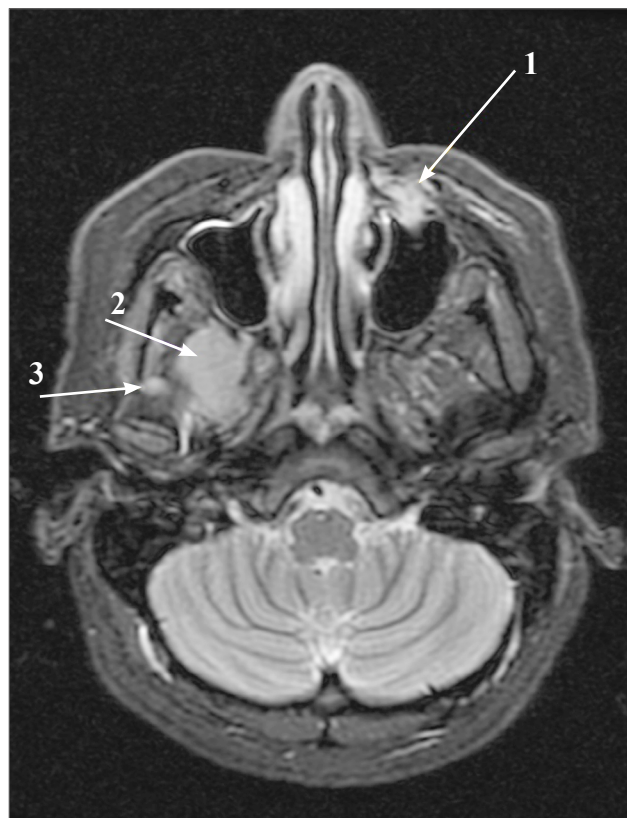


Рис. 1. МРТ голови у режимі STIR без контрастного підсилення (1 – інфраорбітальний нерв зліва, 2 – права підщелепна гілка трійчастого нерва (V3) у підскроневій ямці, 3 – одна із гілок V3 нерва)

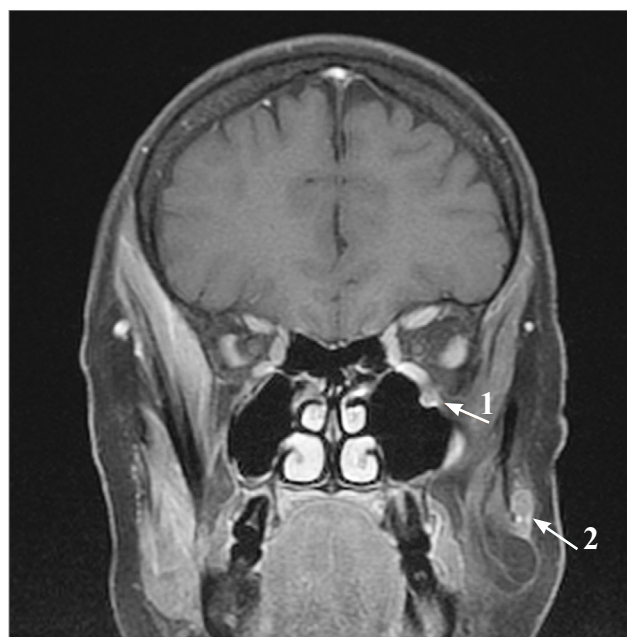


Рис. 2. МРТ голови у режимі T1 FatSat із контрастним підсиленням (1 – інфраорбітальний нерв зліва, 2 – щічна гілка лицевого нерва зліва)

Результати

Ураження периферичної нервової системи при НХЛ може виникати внаслідок побічної дії хіміотерапії, а також бути проявом дефіциту вітамінів групи В, аутоімунних порушень (Grisold W., Grisold A., Marosi, Meng, & Briani, 2015). Можлива і пряма периневральна інфільтрація лімфоїдними клітинами, з накопиченням амілоїду, імуноглобуліну та неоваскуляризацією (Grisold W., Grisold A., Marosi, Meng, & Briani, 2015). В даному клінічному випадку мала місце інфільтрація пухлинними клітинами ураження гілок трійчастих нервів, лівих лицевого і ліктьового нервів у 45-річної жінки з В-великоклітинною неходжкінською лімфомою. Периневральна інфільтрація у пацієнтки підтвердилася даними МРТ голови і головного мозку та імуногістохімічним дослідженням біоптату інфільтрата з щічної гілки лівого лицевого нерва. При цьому товщина цих інфільтрацій в уражених нервах була значною та становила 4-15 мм. Таким чином, у хворої діагностовано нейролімфоматоз у вигляді множинної нейропатії, що клінічно проявлявся периферичним парезом, парестезіями, зниженням тактильної і больової чутливості в ділянці іннервації відповідних рухових і чутливих нервів. Етіотропне лікування пацієнтки цитарабіном і цисплатином та використання кортикостероїдів, нестероїдних протизапальних препаратів, інгібіторів ацетилхолінестерази не призвели до повного регресу проявів ураження нервів. Застосування прегабаліну в дозі 75 мг 2 рази на добу зменшило нейропатичний біль на обличчі в пацієнтки.

Висновки

Нейролімфоматоз має бути запідозрений у пацієнтів з клінічною картиною множинної нейропатії і з наявною НХЛ в анамнезі. До клінічних проявів множинної нейропатії належить периферійний парез, парестезії, зниження чутливості в зоні іннервації уражених нервів. Для встановлення діагнозу нейролімфоматозу доцільне використання МРТ голови і головного мозку, що дозволяє виявити периневральне ураження нервів, а також імуногістохімічне дослідження біоптату інфільтрата з ураженого нерву. Хіміотерапія в поєднанні з прегабаліном сприяє зменшенню нейропатичного болю при нейролімфоматозі.

Фінансування

Представлене дослідження не отримало зовнішнього фінансування.

Конфлікт інтересів

Конфлікт інтересів відсутній.

Згода на публікацію

Від пацієнтки було отримано письмову інформовану згоду на аналіз та обробку персональних даних.

ORCID ID та внесок авторів:

[0000-0001-8708-1306](https://orcid.org/0000-0001-8708-1306) (A, B, D) Serhii Rozenkov

[0000-0001-9547-314X](https://orcid.org/0000-0001-9547-314X) (A, B, D, E) Sophia Kirilyuk

[0000-0003-0170-511X](https://orcid.org/0000-0003-0170-511X) (D, E, F) Tetiana Negrich

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

- Baehring, J. M., Damek, D., Martin, E. C., Betensky, R. A., & Hochberg, F. H. (2003). Neurolymphomatosis. *Neuro-oncology*, 5(2), 104–115. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nop021>
- Grisold, W., Grisold, A., Marosi, C., Meng, S., & Briani, C. (2015). Neuropathies associated with lymphoma. *Neuro-oncology practice*, 2(4), 167–178. <https://doi.org/10.1093/nop/npv025>
- Liu, Y., & Barta, S. K. (2019). Diffuse large B-cell lymphoma: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and treatment. *American journal of hematology*, 94(5), 604–616. <https://doi.org/10.1002/ajh.25460>
- Padala, S. A., & Kallam, A. (2022). Diffuse Large B Cell Lymphoma. In StatPearls. StatPearls Publishing.
- van Leeuwen, M. T., Turner, J. J., Joske, D. J., Falster, M. O., Srasuebkul, P., Meagher, N. S., Grulich, A. E., Giles, G. G., & Vajdic, C. M. (2014). Lymphoid neoplasm incidence by WHO subtype in Australia 1982-2006. *International journal of cancer*, 135(9), 2146–2156. <https://doi.org/10.1002/ijc.28849>

Neurolymphomatosis in Non-Hodgkin's Lymphoma

Rozenkov Serhii¹, Kirilyuk Sophia², Negrich Tetiana²

¹Student Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

²Department of Neurology, Faculty of Dentistry Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Address for correspondence:

Rozenkov Serhii

E-mail: 28102000yapachi@gmail.com

Abstract: non-Hodgkin's lymphomas (NHLs) are a heterogeneous group of hematopoietic puffins, with diphun B-velicocyclotinous lymphoma accounting for 25% of all NHLs and having the greatest mid-line to axis growth (Leeuwenye et al., 2014). Of all NHLs, the central and peripheral nervous systems are most often affected in diphytic B-lycocyctic lymphoma (Padala, & Kallam, 2022. Liu, & Barta, 2019). In NHL, infiltration of cranial and peripheral nerves can be detected – neurolymphomatosis (NL) emerges. NL is a very rare condition and occurs in about 0.2% of patients with NHL (Baehring, Damek, Martin, Betensky & Hochberg, 2003). These infiltrations can manifest with detection of mononeuropathy, multiple neuropathy, symmetric neuropathy or plexopathy (Grisold W., Grisold A., Marosi, Meng, & Briani, 2015). The aim of the work was to study the features of the clinical course, diagnosis and treatment of neurolymphomatosis in the form of lesions of the trigeminal, facial cranial nerve and the left ulnar nerve in diffuse B-bollichelial non-Hodgkin lymphoma based on a clinical case. We present a review of a clinical case of peripheral nervous system involvement in a patient born in 1977 with diffuse B-cell non-Hodgkin's lymphoma. The diagnosis was established on the basis of clinical manifestations of lesions of the branches of the trigeminal and left facial nerves, the left ulnar nerve, magnetic resonance imaging of the head and brain, electroneuromyography, and immunohistochemical examination of the infiltrate biopsy from the affected buccal branch of the left facial nerve. In March 2022, the patient developed moderate peripheral paresis of the mimic muscles on the left side, burning pain with impaired tactile and pain sensitivity of the dorsum, wing of the nose, and left instep. A week later there was a decrease in the strength, tactile and pain sensitivity, and patience of the fourth and fifth fingers of the left hand. Within a month, the burning pain had spread to the left cheek, periorbital, and chin areas of the face. In 2021, the patient was diagnosed with B-bollichelial non-Hodgkin's lymphoma with involvement of the right axillary, supraclavicular lymph nodes, left breast, followed by chemotherapy and clinical remission. Magnetic resonance imaging of the head revealed a perineural lesion of the third branch of the right trigeminal nerve, the second branch of the left trigeminal nerve, and the cheek branch of the left facial nerve. Electroneuromyography revealed an axonal lesion of the left ulnar nerve. The results of examination of the infiltrate biopsy from the affected buccal branch of the facial nerve specimens confirmed non-Hodgkin's diffuse B-cell lymphoma, GCB-phenotype and nerve damage due to NHL. Treatment of multiple neuropathy with glucocorticosteroids, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, acelicholinesterase inhibitors, and specific chemotherapy resulted in limited therapeutic effect. Prescribing pregabalin resulted in decreased reduction of neuropathic facial pain. Thus, neurolymphomatosis is a rather rare manifestation of non-Hodgkin's lymphomas, the use of magnetic resonance imaging of the head and brain as well as immunohistochemical examination of the affected nerve infiltrate biopsy is important to confirm the diagnosis.

In the Ukrainian scientific medical literature, there are few descriptions of cases of neurolymphomatosis in NHL, although they occur in patients, and it is necessary to describe in more detail the peculiarities of the collicular course of the diagenesis and treatment in these cases.

Keywords: [cranial nerves](#), [lymphoma](#), [neoplasms](#), [neurolymphomatosis](#), [mononeuropathies](#), [paresthesia](#), [polyneuropathies](#), [pregabalin](#).



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

This article is an **open access** article distributed under the terms

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

UDC: 618.11-006:618.5-06

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.3\(141\).2023.117-123](https://doi.org/10.32345/USMYJ.3(141).2023.117-123)

Received: April 03, 2022

Accepted: June 16, 2023

Рідкісні злоякісні пухлини яєчника під час вагітності

Шатохіна Валерія¹, Шипко Софія², Скурятіна Наталія³, Синишина Олена⁴

¹ Комунальне некомерційне підприємство «Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини», Київ, Україна

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

³ Кафедра акушерства і гінекології №2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

⁴ Комунальне некомерційне підприємство «Київський міський пологовий будинок №6», Київ, Україна

Address for correspondence:

Shatokhina Valeriia

E-mail: vshatokhina99@gmail.com

Анотація: в статті описано клінічний випадок злоякісного новоутворення яєчника, вперше виявленого під час ургентного звернення вагітної з ознаками дистресу плода у III триместрі вагітності. Актуальність даної проблеми полягає в можливості ранньої діагностики пухлин додатків під час рутинних ультразвукових скринінгів, відсутності остаточних рекомендацій з ведення таких пацієнток та обмежений спектр методів лікування під час вагітності. Метою дослідження було продемонструвати клінічний випадок перебігу вагітності при пізно виявленому злоякісному новоутворенні яєчників. Вагітна 39 років в терміні 35 тижнів та 4 дні звернулась в жіночу консультацію міського пологового будинку зі скаргами на зменшення кількості та зміну характеру рухів плода протягом останніх 24 годин. Після оцінки стану плода (картіотокографія, ультразвукове дослідження) жінка госпіталізована з діагнозом: Вагітність III, 35 тижнів і 4 дні. Головне передлежання. Дистрес плода в антенатальному періоді. Затримка росту плода I стадія. Гестаційна гіпертензія без значної протеїнурії. Багатокамерна кіста правого яєчника. Виконано ургентний кесарів розтин. Клінічний діагноз: Пологи III, одноплідні, передчасні. Розродження шляхом кесарського розтину. Медична допомога матері при затримці росту плода I ступеня, дистрес плода в антенатальному періоді. Кистома правого яєчника. Правостороння аднесектомія. Резекція сальника. Гестаційна гіпертензія. На 5 день пацієнтка виписана в задовільному стані з рекомендацією подальшого обстеження в онкологічній лікарні. Результат патогістологічного дослідження правого яєчника: морфологічна картина, з урахуванням результатів імуногістохімічного дослідження, на користь недиференційованої карциноми; при повторному перегляді – гранульозноклітинна пухлина яєчника дорослого типу. Пацієнтка планово госпіталізована у міський онкологічний центр для оперативного лікування та дообстеження. Клінічний діагноз: VI ovarii gr I, гранульозноклітинна пухлина дорослого типу, T1NxMx. Стан після хірургічного лікування: нижньосерединна лапаротомія. Пангістеректомія, оментектомія. Семплінг здухвинних лімфовузлів праворуч. Санація та дренажування черевної порожнини. Клінічна група II. Результати даної статті мають важливе практичне значення для акушер-гінекологів, загальних хірургів та лікарів-сонологів в питанні диференційної діагностики непрямих ознак

злаякісних новоутворень під час вагітності, в необхідності огляду усіх органів малого тазу при виконанні рутинних ультразвукових скринінгів вагітних та у встановленні причинно-наслідкових зв'язків при діагностиці акушерських ускладнень.

Ключові слова: вагітність, гранульозноклітинна пухлина яєчників дорослого типу, дистрес плода, кесарів розтин, новоутворення яєчників.

Вступ

Злаякісні пухлини яєчників є однією з основних причин смерті жінок з групи неоплазій жіночих статевих органів у країнах, що розвиваються (Arora et al., 2022) і є п'ятою за частотою причиною смерті від онкологічних захворювань жінок у світі загалом (PDQ Adult Treatment Editorial Board, 2023). За даними American Cancer Society, фактори ризику розвитку даної патології доволі поширені: старший вік жінки (від 40 років), надлишкова маса тіла, тютюнопаління, а також наявність у сімейному анамнезі раку яєчників, раку молочної залози або колоректального раку (American Cancer Society, 2023). Лише 3-6% з діагностованих новоутворень яєчників під час вагітності є злаякісними (Michalczyk & Symbaluk-Płoska, 2021), але представляють дилему у веденні з огляду безпеки для матері та плода.

Мета

Продемонструвати клінічний випадок перебігу вагітності при пізно виявленому злаякісному новоутворенні яєчників.

Опис клінічного випадку

Вагітна А., 39 років, 29.10.2022р. о 15:40 звернулася в жіночу консультацію пологового будинку зі скаргами на зменшення кількості рухів плода протягом останніх 24 годин, які стали в'ялими і ледь відчутними.

З анамнезу встановлено, що шкідливих звичок та хронічних захворювань пацієнтка не мала. Індекс маси тіла становив 19 кг/м². Менструації з 13 років, без особливостей. Остання менструація – 23.02.2022 року. Вказівки наявності гінекологічних захворювань відсутні. Дана вагітність третя. Дві попередні нормальні вагітності закінчилися фізіологічними пологами в 2004 р. і 2006 р. Взята на облік з приводу даної вагітності в 14 тижнів. Жіночу консультацію відвідувала регулярно. Передбачуваний термін пологів – 30.11.2022 року. За

період спостереження тричі проведено ультразвукове дослідження (УЗД) – в термінах 11, 19, 32-33 та 35 тижнів вагітності. У всіх заключеннях УЗД, крім останнього, відсутні вказівки про стан додатків матки. Перебіг вагітності ускладнився анемією помірного ступеня (отримувала препарати заліза) та гестаційною гіпертензією з набряками. Результати інших клініко-лабораторних досліджень в межах норми.

Дані об'єктивного огляду вагітної на момент огляду в жіночій консультації: загальний стан задовільний: артеріальний тиск 140/100 мм.рт.ст. і 140/95 мм.рт.ст., пульс 76 ударів за хвилину. Живіт збільшений за рахунок вагітної матки, безболісний при пальпації. Висота стояння дна матки 28 см, окружність живота 90 см. Крива гравідограми на момент огляду відповідає 50 перцентилю. Матка в нормальному тонусі. Положення плода поздовжнє, І позиція, передній вид. Передлежить голівка плода, притиснута до входу в малий таз. Серцебиття плода ясне, ритмічне, 140 ударів за хвилину. Виділення слизові, помірні.

Проведено кардіотокографію з визначенням STV-інтервалу і УЗД плода з доплерометрією. STV – результат 3,7 із спонтанними децелераціями до 80 ударів на хвилину. (Рис.1 (вище)), (Рис.2 (нижче)).

Заклучення УЗД: Вагітність 35 тижнів 4 дні, головне передлежання, І позиція, передній вид. ЗРП стадія І за Gratacos. Підвищення резистентності маткових артерій. Багатокамерна кіста правого яєчника (вперше виявлена). Сумнівний біофізичний профіль плода (БПП – 5 балів).

О 17:05 жінку було госпіталізовано в той же міський пологовий будинок. Попередній діагноз: Вагітність ІІІ, 35 тижнів, 4 дні. Головне передлежання. Дистрес плода в антенатальному періоді. ЗРП І стадія. Гестаційна

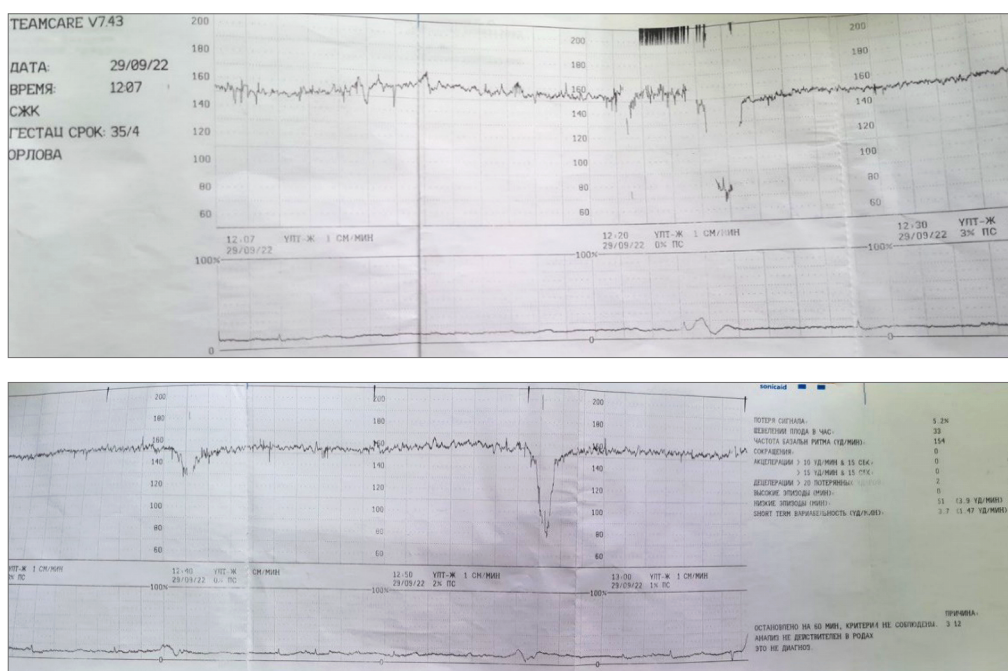


Рис. 1 (зверху) та 2 (знизу). Кардіотокограма з автоматизованою інтерпретацією параметрів стану плода

гіпертензія без значної протеїнурії. Кіста правого яєчника. Враховуючи дані обстеження, було прийнято рішення провести розродження шляхом операції кесарського розтину в ургентному порядку.

29.10.2022 о 17:37 проведено нижньосерединну лапаротомію, розріз на матці – за Гусаковим. Народився живий недоношений хлопчик масою 1780 г, довжина – 43 см, 6-7 балів за шкалою Апгар. Ревізія черевної порожнини: праві додатки представляють собою конгломерат з правого яєчника та розплавленої маткової труби на багатокамерному утворенні сірого кольору, розмірами 10х9х10 см. Зовні капсула утворення блискача, гладка. Всередині множинні камери, заповнені муциновим вмістом зі згортками крові. Капсула утворення всередині з шорсткою поверхнею. Ліві додатки без особливостей. Апендикс без особливостей. Після вилучення дитини матку було зашито вікрилом подвійними швами.

Обсяг хірургічного втручання: кесарів розтин, правостороння аднексектомія, резекція сальника, взяття біоптату очеревини та відбитки із заднього склепіння та з-під діафрагми. На патогістологічне дослідження відправлено

плаценту, правий яєчник, праву маткову трубу з кістою, сальник та біоптат очеревини.

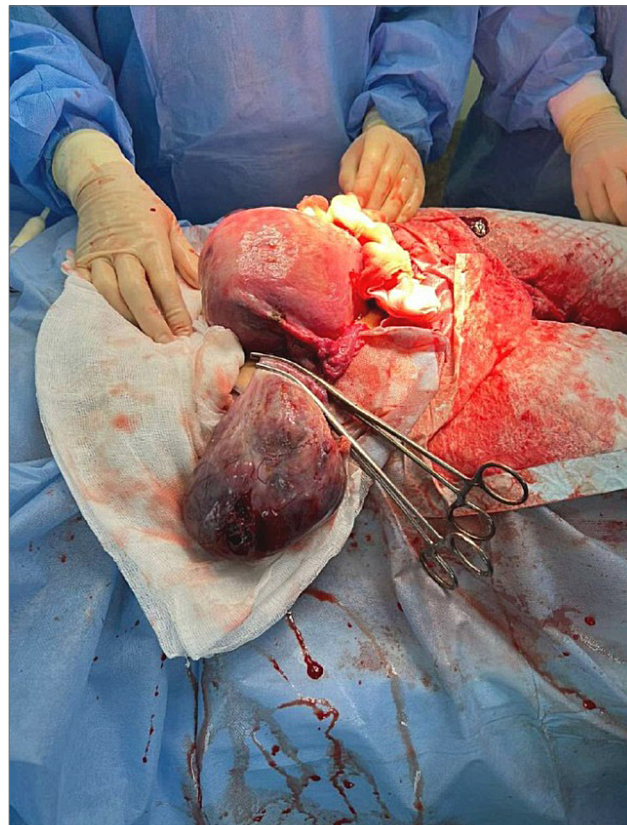


Рис. 3. Новоутворення правого яєчника під час проведення ургентного кесарського розтину

Клінічний діагноз: Пологи III, одноплідні, передчасні. Розродження шляхом кесарського розтину. Медична допомога матері при ЗРП плода I ступеня, дистрес плода в антенатальному періоді. Кістома правого яєчника. Правостороння аднесектомія. Резекція сальника. Гестаційна гіпертензія.

Висновок патологогістологічного дослідження (ПГД) правих додатків: морфологічна картина, з урахуванням результатів імуногістохімічного дослідження (інгібін альфа (R1) – негативна реакція, цитокератин 7 (OV-TL 12/30) – вогнищева позитивна, Ki67 протеїн (VIB-1) – вогнищево 70%), на користь недиференційованої карциноми.

На 5 добу жінка була виписана у задовільному стані під нагляд лікаря жіночої консультації та з рекомендацією подальшого обстеження в онкологічній лікарні.

26.01.2023р. пацієнтка планово госпіталізована в міську онкологічну лікарню. При повторному дослідженні матеріалу, взятого під час операції, заключення ПГД №2: гранульозноклітинна пухлина яєчника дорослого типу (ГКПДТ). 27.01.2023р. пацієнтці була виконана нижньосередина лапаротомія. Пангістеректомія, оментектомія. Семплінг здухвинних лімфовузлів праворуч. Санація та дренажування черевної порожнини.

Повний діагноз: VI ovarii gr I (ГКПДТ), T1NxMx. Стан після операції в жовтні 2022р. Стан після хірургічного лікування від 27.01.2023р. Клінічна група II.

Пацієнтка у задовільному стані виписана додому. Рекомендовано контрольний огляд після отримання заключного ПГД для вирішення питання про подальшу тактику лікування.

Обговорення

Злоякісні пухлини яєчників є другими за поширеністю злоякісних неоплазій жіночих статевих органів, діагностованим під час вагітності, ускладнюючи 1 з 15 000 до 1 з 32 000 вагітностей. Хоча утворення додатків є одним із найпоширеніших ускладнень під час вагітності з частотою 1-5,3% (Martone et al., 2021), лише 3-6% з них є злоякісними і зазвичай виявляються на ранній стадії. Більшість утворень придатків, протікають безсимптомно і регресують спонтанно (Michalczyk & Symbaluk-Płoska, 2021).

За класифікацією Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) від 2020 року, пухлини яєчників поділяються на епітеліальні (майже 90% випадків), зародкові (3%), стромальні і пухлини статевого канатика (2%) (De Leo et al., 2020, WHO, 2020).

За даними першого ПГД в описаному клінічному випадку діагностовано недиференційовану карциному. Дане новоутворення відноситься до епітеліальних пухлин яєчника та належить до II типу раку яєчників за морфологічно-прогностичним поділом. Порівняно з диференційованими карциномами, дані пухлини мають несприятливий прогноз. Якщо взяти за умову відсутність візуалізації пухлини під час УЗД у I та II триместрах і її появу у III триместрі, то швидкий ріст пухлини (за даними літератури, 3,5 та більше см за тиждень (Martone et al., 2021) може свідчити на користь даного діагнозу.

За результатами другого ПГД, у вагітної діагностовано ГКПДТ. Ці пухлини походять із шару гранульозних клітин фолікулів яєчників. Відомо, що ГКПДТ відносяться до гормонально-активних пухлин. За даними літератури, у вагітних жінок частіше зустрічаються гранульозноклітинні пухлини (Michalczyk & Symbaluk-Płoska, 2021), хоча вони спірні і у інших джерелах визначається частота до 10%, що відносить їх більше до рідкісних (Guidi et al., 2021). У даної пацієнтки до та під час вагітності не було зафіксовано аномальних маткових кровотеч, гіперплазії ендометрію та інших симптомів, що могли б свідчити про гіперестрогенемію.

При злоякісному новоутворенні більше 50% мають тенденцію до симптомів і супроводжуються болем, кровотечею, дистоцією, розривом або перекрутом яєчника (Michalczyk & Symbaluk-Płoska, 2021). У пацієнтки даного клінічного випадку злоякісне новоутворення залишалось асимптоматичним, що може бути нетиповим, враховуючи розміри пухлини (10x9x10 см).

На неопластичний процес з непрямих ознак може вказувати анемія, що рецидивує під час вагітності з I триместру, а також задишка та тахікардія, на які пацієнтка вказувала під час заповнення анкети вагітної. Анемія є одним із найпоширеніших ускладнень злоякіс-

них новоутворень та їх лікування. Відомо, що від 20% до 60% хворих на рак мають анемію при первинному діагнозі (Anand et al, 2020). Разом з тим, підвищена потреба у залізі та фізіологічна гемодилуція під час вагітності погіршують клінічну картину анемії. На користь саме залізодефіцитної анемії свідчать дані пацієнтки про знижений рівень гемоглобіну та феритину і нормальні рівні вітаміну B12 та фолієвої кислоти у крові.

Серед акушерських ускладнень, що пов'язані зі злоякісними новоутвореннями яєчників слід зазначити перекурут і/або розрив яєчника, самовільний викидень, низька вага при народженні та передчасні пологи (Martone et al., 2021). Вперше ЗРП було діагностовано на УЗД у 35 тижнів та 4 дні, де передбачувана маса плода склала 1856 г, що відповідає 0 перцентилю та ЗРП I стадії за Gratacos. За результатами попереднього УЗД плода у 32 тижні та 2 дні передбачувана маса плода склала 1734 г, що відповідає 15 перцентилю, тобто нормальним значенням. Швидкий розвиток ЗРП може бути непрямом ознакою на користь злоякісного новоутворення яєчника.

Діагностика новоутворень яєчників під час вагітності включає УЗД (часто – випадкова знахідка під час скринінгових досліджень I та II триместрів) та за потреби – МРТ. УЗД є найбільш доступним методом, втім він дозволяє лише частково виявити ознаки малігнізації (Martone et al., 2021). У даному випадку, новоутворення яєчника було вперше виявлене лише на останньому УЗД під час вагітності, та описано як «багатокамерна кіста правого яєчника» без приналежності до класифікації International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) Group. Це є суттєвим недоліком діагностики, що могло погіршити як перебіг вагітності, так і стан пацієнтки, адже більшість випадків раку яєчників під час вагітності мають сприятливий прогноз завдяки ранній діагностиці на першій стадії захворювання (Botha et al., 2018).

Враховуючи різні результати ПГД і попередні діагнози, тактика ведення пацієнтки може відрізнятись. В літературі немає остаточних рекомендацій щодо лікування новоутворень яєчників під час вагітності. Останні з них зібрані як огляд літератури та клінічних випадків, і

включають наступні покази до оперативного лікування: діаметр новоутворення більше 10 см; пухлини, що зберігаються до II триместру; солідні або змішані кістозні та солідні, що можуть вказувати на малігнізацію. Оптимальним часом для проведення втручання є термін 16-20 тижнів гестації при ранньому виявленні пухлини. Перевага на даному терміні при відсутності технічних обмежень надається лапароскопії з повною резекцією новоутворення. У випадку виявлення новоутворення у III триместрі, що є рідкістю, загальними дискутабельними моментами є збереження вагітності при необхідності оперативного втручання з приводу новоутворення яєчників (Dłuski et al., 2020).

Перевагами тактики ведення даної пацієнтки є задовільна робота жіночої консультації, у якій жінка стояла на обліку з вагітності. Про це свідчить швидке реагування та побудова маршруту пацієнта при ургентних ситуаціях, відповідність призначень до чинних стандартів медичної допомоги з ведення вагітності. Також перевагою випадку є задовільна робота стаціонарних підрозділів пологового будинку, які провели кесарів розтин у терміні, закладені в чинних стандартах медичної допомоги, а також виконали додаткові втручання у повному обсязі як для закладу II рівня надання медичної допомоги.

Недоліками ведення пацієнтки є недостатність візуалізації на УЗД додатків, що не дозволило виявити пухлину на ранніх термінах вагітності; відсутність документів на момент опису клінічного випадку, що підтверджують проходження гінекологічних профілактичних оглядів до вагітності; пізні оперативне втручання на тлі ургентної ситуації; втрата репродуктивної функції. Також до недоліків тактики ведення пацієнти є розбіжності в результатах ПГД, що збільшує час очікування на встановлення клінічного онкологічного діагнозу та призначення лікування злоякісного новоутворення яєчника.

Вивчення даної проблеми є перспективною, враховуючи прогностичне збільшення випадків новоутворень яєчників, сприятливий прогноз для жінок при виявленні на ранніх стадіях під час проходження УЗД вагітних та відсутність остаточних рекомендацій з ведення таких вагітних.

Висновки

Таким чином, опис даного клінічного випадку з систематизацією літературних джерел та підходів до вирішення проблеми ведення пацієнток зі злякисними новоутвореннями під час вагітності демонструє актуальність даної теми через можливість раннього виявлення патології за допомогою УЗД вагітних та світового досвіду хірургічного лікування пацієнток протягом вагітності. Результати даної статті мають важливе практичне значення для акушер-гінекологів, загальних хірургів та лікарів-сонологів в питанні диференційної діагностики непрямих ознак злякисних новоутворень під час вагітності, в необхідності огляду усіх органів малого тазу під час рутинних ультразвукових скринінгів вагітних та у встановленні причинно-наслідкових зв'язків при діагностиці акушерських ускладнень.

Фінансування

Дане дослідження не отримало зовнішнього фінансування.

Конфлікт інтересів

При написанні даної статті у авторів був відсутній конфлікт інтересів у будь-якій формі.

Згода на публікацію

У даній статті всі особисті дані пацієнта та дані, що могли б вказувати на його місце перебування, консультування та лікування, приховані. Згода пацієнта на публікацію не отримувалась, враховуючи вищезазначені обставини.

ORCID ID та внесок авторів

[0000-0001-5036-9701](https://orcid.org/0000-0001-5036-9701) (A, B, D) Valeriia Shatokhina

[0000-0002-1879-8618](https://orcid.org/0000-0002-1879-8618) (A, B, D) Sofia Shypko

[0000-0003-0050-691X](https://orcid.org/0000-0003-0050-691X) (C, E, F) Nataliia Skuryatina

[0000-0001-7910-4619](https://orcid.org/0000-0001-7910-4619) (B, E, F) Olena Synyshyna

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

- Anand, S., Burkenroad, A., & Glaspy, J. A. (2020). Workup of anemia in cancer. *Clinical Advances in Hematology & Oncology*, 18(10), 640–646. <https://europepmc.org/article/MED/33201870>
- Arora, T., Mullangi, S., & Lekkala, M. R. (2022). Ovarian Cancer. In StatPearls. StatPearls Publishing.
- Botha, M. H., Rajaram, S., & Karunaratne, K. (2018). Cancer in pregnancy. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 143, 137–142. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12621>
- Dłuski, D., Mierzyński, R., Poniedziałek-Czajkowska, E., & Leszczyńska-Gorzela, B. (2020). Ovarian Cancer and Pregnancy—A Current Problem in Perinatal Medicine: A Comprehensive Review. *Cancers*, 12(12), 3795. <https://doi.org/10.3390/cancers12123795>
- Guidi, S., Berghella, V., Scambia, G., Fagotti, A., Vidiri, A., Restaino, S., Vizzielli, G., et al. (2021). Adult Granulosa Cell Tumor in Pregnancy: A New Case and a Review of the Literature. *Healthcare*, 9(11), 1455. MDPI AG. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.3390/healthcare9111455>
- Kim, H. B., Lee, H. J., Hong, R., & Park, S. G. (2020). Extremely rare case of successful treatment of metastatic ovarian undifferentiated carcinoma with high-dose combination cytotoxic chemotherapy: A case report. *World journal of clinical cases*, 8(19), 4488–4493. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v8.i19.4488>
- Kim, Y. S., & Lee, J. H. (2021). A case report of ovarian granulosa cell tumor in patient with polycystic ovarian syndrome. *Medicine*, 100(50), e28261. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000028261>
- Leo, D. A. (n.d.). What Is New on Ovarian Carcinoma: Integrated Morphologic and Molecular Analysis Following the New 2020 World Health Organization Classification of Female Genital Tumors. MDPI. <https://www.mdpi.com/2075-4418/11/4/697>
- Martone, S., Troia, L., & Luisi, S. (2021). Adnexal masses during pregnancy: management for a better approach. *Gynecological Surgery*, 18(1). <https://doi.org/10.1186/s10397-021-01084-9>
- Michalczyk, K., & Cymbaluk-Płaska, A. (2021). Approaches to the Diagnosis and Management of Ovarian Cancer in Pregnancy. *Cancer Management and Research*, Volume 13, 2329–2339. <https://doi.org/10.2147/cmar.s290592>
- Ovarian Cancer Risk Factors. (n.d.). <https://www.cancer.org/cancer/ovarian-cancer/causes-risks-prevention/risk-factors.html>
- PDQ Adult Treatment Editorial Board. (2023). Ovarian Epithelial, Fallopian Tube, and Primary Peritoneal Cancer Treatment (PDQ®): Health Professional Version. In PDQ Cancer Information Summaries. National Cancer Institute (US).
- Shabnam et al., upd 2021. Granulosa cell tumor-adult. Retrieved from <https://www.pathologyoutlines.com/topic/ovarytumorgctadult.html>

W. H. O. Classification WHO Classification of Tumours Editorial Board, Who Classification of Tumours Editorial, & WHO Classification of Tumours Editorial Board. (2020). Female Genital Tumours: Who Classification of Tumours. International Agency for Research on Cancer.

Rare malignant tumors of the ovary during pregnancy: a clinical case report

Shatokhina Valeriia¹, Shypko Sofia², Skuryatina Nataliia³, Synyshyna Olena⁴

¹Kyiv City Center of Reproductive and Perinatal Medicine, Kyiv, Ukraine

²Bohomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

³Department of Obstetrics and Gynecology No. 2 of the Bohomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

⁴Kyiv city maternity hospital No. 6, Kyiv, Ukraine

Address for correspondence:

Shatokhina Valeriia

E-mail: vshatokhina99@gmail.com

Abstract: *this article describes a clinical case of a malignant ovarian neoplasm, which was first detected during an urgent visit of a pregnant woman with signs of fetal distress in the third trimester of pregnancy. The relevance of this problem lies in the possibility of early diagnosis of adnexal tumors during routine ultrasound screenings, the lack of definitive recommendations for the management of such patients and the limited range of treatment methods during pregnancy. The aim of the study is to demonstrate a clinical case of pregnancy with late-detected ovarian malignancy. A 39-year-old pregnant woman at 35 weeks and 4 days' gestation consulted the antenatal clinic of a city maternity hospital with complaints of a decrease in the number and change in the nature of fetal movements over the past 24 hours. After assessment of the fetal condition (cardiotocography, ultrasound), the woman was hospitalized with a diagnosis: Pregnancy III, 35 weeks and 4 days. Fetal distress in the antenatal period. Fetal growth restriction, stage I. Gestational hypertension without significant proteinuria. Multicompartmental cyst of the right ovary. An urgent cesarean section was performed. Clinical diagnosis: premature delivery by cesarean section. Medical care for the mother with fetal growth restriction of the first degree, fetal distress in the antenatal period. Cyst of the right ovary. Right-sided adnexectomy. Omental resection. Gestational hypertension. On the 5th day, the patient was discharged in a satisfactory condition with a recommendation for further examination in an oncology hospital. Pathological examination of the right ovary: morphological picture, taking into account the results of immunohistochemical examination, in favor of undifferentiated carcinoma; on repeated viewing – granular cell tumor of the ovary of adult type. The patient was routinely hospitalized at the city oncology center for surgical treatment and further examination. Clinical diagnosis: Bl ovarii gr I, adult-type granulosa cell tumor, TINx Mx. Condition after surgical treatment: lower midline laparotomy. Pangistectomy, omentectomy. Sampling of the retroperitoneal lymph nodes on the right. Sanitation and drainage of the abdominal cavity. Clinical group II. The results of this article are of great practical importance for obstetricians-gynecologists, general surgeons and ultrasound diagnosticians in the differential diagnosis of indirect signs of malignant tumors during pregnancy, in the need to examine all pelvic organs during routine ultrasound screening of pregnant women and in establishing cause and effect relationships in the diagnosis of obstetric complications.*

Keywords: [pregnancy](#), [tumor](#), [fetal distress](#), [cesarean section](#), [ovarian neoplasms](#).



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

This article is an **open access** article distributed under the terms

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

UDC: 616.352-009.613.7-089.168-003.9-047.76"2011/2021"

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.3\(141\).2023.124-130](https://doi.org/10.32345/USMYJ.3(141).2023.124-130)

Received: July 04, 2023

Accepted: September 05, 2023

Retrospective analysis of medical records of patients with postoperative scarring deformities of the perianal area for the period 2011-2021

Aksan Mykhailo

Department of Surgery No1, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Address for correspondence:

Aksan Mykhailo

E-mail: aksanmv@gmail.com

***Abstract:** surgical interventions in the perineal area account for a significant proportion of all colorectal operations. Thus, the problem of postoperative scar deformities of the perianal area has been the cause of scientific discussions for many years and remains relevant today. The reason for this is the lack of described clear approaches to the choice of treatment tactics in different clinical situations. That is why the aim of our study is to establish the relationship between clinical and anamnestic data and the choice of treatment methods for patients with postoperative scar deformities. We analyzed the medical records of 214 patients who were diagnosed with postoperative scar deformities. These patients were treated during 2011-2021 in the proctology department of the "Kyiv City Clinical Hospital No. 18". In order to facilitate the presentation of the results of the analysis, we formed 2 groups depending on the method of treatment: the first group included 78 (36.44%) patients who were treated with non-surgical methods; the second group included 136 patients (63.56%) who underwent surgical treatment. First of all, we made a comparison by gender and found that women are probably more prone to the formation of postoperative scar deformity. Also, a possible link between the duration of the disease and the choice of treatment method was found, which was shorter in group 1 compared to group 2. The main complaints of the patients were as follows: stool retention, inability to defecate without enemas, pain during defecation. According to the status localis description, it was found that anal stricture was present in 71 patients in group 1 (91.03%) and 86 (63.24%) in group 2. Regarding the method of treatment, only conservative treatment was performed in 24 patients (11.21%), bougienage – in 54 patients (25.23%), alloplasty – in 59 patients (27.57%), sphincterolevatoroplasty – in 34 patients (15.89%), and combined interventions – in 43 patients (20.09%). It was also found that in 12 cases (5.61%) patients were re-hospitalized, most of them, namely 9 patients, were in-group 1. Therefore, it should be noted that there is a possible relationship between the duration of the disease, patient complaints and the choice of treatment, but a randomized trial is needed to prove this more accurately. It was also found that postoperative scarring deformities occur more often in women, and the most common causes are hemorrhoidectomy, surgical treatment of purulent-necrotic perineal diseases and combined surgical interventions.*

Keywords: [anus diseases](#), [postoperative complication](#), [treatment outcome](#), [surgical flaps](#), [anal canal](#), [plastic surgery](#).

Introduction

Postoperative scarring deformities of the perianal area occupy an important place in proctologic practice. According to the literature, the latter occupy a small, but unchanged percentage of all diseases. This category includes patients who, after surgical interventions on the perineum and anatomical canal, have scarring changes that can lead to the formation of anal stricture or anal incontinence and worsen the quality of life. (Casadesus D. et al., 2007, Khubchandani I., 1994, Chiarelli M. et al., 2018, Liberman H., & Thorson A. G., 2000, Shehata M., 2020). The main cause of this pathology is hemorrhoidectomy in 90% of cases (Brisinda, G. et al., 2009, Lehmann JP et al., 2020), but its formation is also possible after other surgical interventions on the perineum and anal canal. Since the formation of postoperative scar deformity leads to morphological changes in the anal canal and perianal area and, as a result, to the impairment of their functions. (Brisinda G. et al., 2009)

Treatment of patients with postoperative scar deformities depends on patient complaints, the degree of functional impairment, and the area of the lesion. (Liberman, H., & Thorson, A. G., 2000) There are non-surgical and surgical methods of treatment. The former include a diet with a high fiber intake, maintaining water balance, using laxatives and cleansing enemas. (Khubchandani I., 1994, Leventoglu S et al., 2022) Another possible non-surgical treatment option is anal canalization. (Liberman, H. & Thorson A. G., 2000, Khubchandani I., 1994,

Leventoglu S et al., 2022). As for surgical treatment, there are quite a few options available today. Among them, rotational anoplasty, Y-V anoplasty, V-Y anoplasty, Diamond-shaped flap, House flap are quite common. (Garcea G. et al. 2003, Acar T. et al., 2020, Gallo G. et al., 2022, Tahamtan M. et al., 2017).

Although there is sufficient information about postoperative scar deformities of the perianal area, the question of choosing a treatment method remains open.

Aim

The aim of the study was a retrospective comparative analysis of the causes of postoperative scar deformities, identification of possible correlation between their formation and patient's age and gender, and analysis of treatment methods.

Materials and methods

A retrospective analysis of 214 case reports (form No. 003/o) diagnosed with postoperative scar deformity of the perianal area, which were treated in the proctology department of Kyiv Clinical Hospital #18 from 2011 to 2021, was conducted. Their distribution by years of treatment can be seen in Figure 1. The age of patients ranged from 19 to 87 years. Among the examined patients there were 85 men (39.75%) and 129 women (60.28%).

For the analysis, we used the data from the medical history form No. 003/o, namely: age, gender, primary surgical intervention, duration of the disease at the time of hospitalization, patient complaints, status localis, treatment, and re-hospitalization. The severity of the disease was

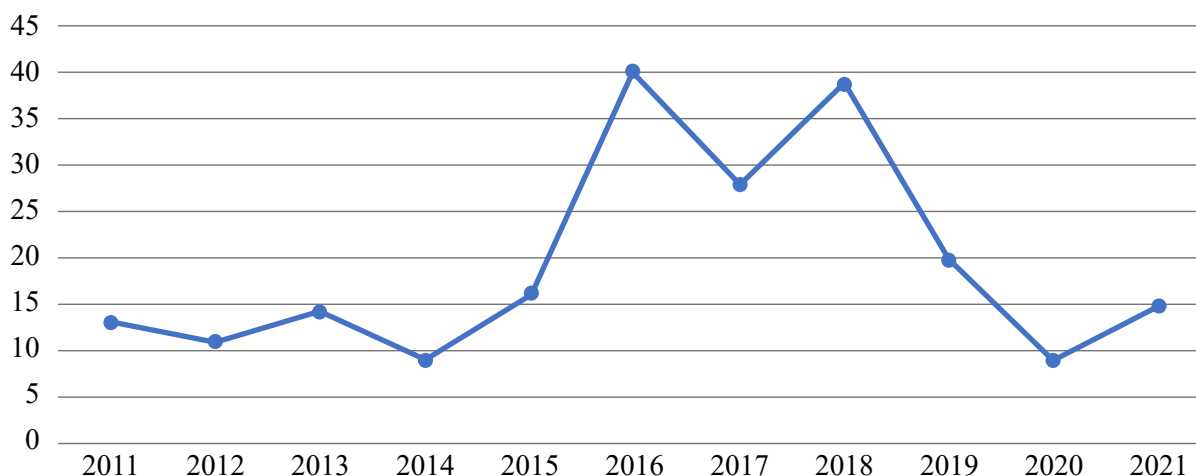


Fig. 1. Distribution of patients by years of treatment

determined based on the presence of the following indicators in the medical history: complaints, status localis (presence of anal stricture or anal incontinence), and the size of the postoperative defect.

As for the treatment methods, 78 patients (36.45%) used non-surgical methods and 136 patients (63.55%) used surgical methods of treatment in the analyzed cases.

Results

Depending on the method of treatment, we divided the patients into two groups: group 1 – those who underwent non-surgical treatment and group 2 – those who underwent surgical treatment. Group 1 included 78 patients (36.45%) with an average age of 57.06 ± 14.9 . Group 2 included 136 patients (63.55%) with an average age of $46.97 + 14.34$ [Table 1]. The gender distribution in the groups was as follows: in the group with non-surgical methods of treatment, men accounted for 34.62% (27 patients), women 65.38% (51 patients); while in the group with surgical methods of treatment, there were 58 men (42.65%) and 78 women (57.35%). It can be noted that women predominated in the gender structure. The ratio between men and women was 1:1.52. The average duration of hospitalization was 4.71 ± 1.44 and 5.59 ± 1.99 days in the first and second groups, respectively.

The analysis identified the causes of postoperative scar deformities, which you can see in Figure 2. Among them, the main one is hemorrhoidectomy in 49.07%, but attention should be paid to such common surgical interventions as hemorrhoidectomy with excision of a chronic

anal fissure (17.76%), and operations for purulent necrotic perineal diseases (12.15%). The average duration of the disease was estimated from the moment of the primary surgical intervention and amounted to 3.73 ± 6.13 and 13.2 ± 23.58 months in the first and second groups, respectively. It can be noted that this indicator in the second group is much higher than in the first, so it could have influenced the choice of treatment method. The next point of analysis was patient complaints, the most frequent of which were the following: stool retention in 158 of 214 patients (73.83%), inability to defecate without an enema in 141 of 214 patients (65.89%), and pain during bowel movements in 135 of 214 patients (63.08%). Table 2 shows a detailed breakdown of complaints by group, depending on the treatment method. When analyzing the described st.localis, we noted that in the first group there were 47 patients (60.26%) with mild strictures, 24 (30.77%) with moderate strictures, and 1 (1.28%) with severe strictures, while in the second group these figures were 20 (14.71%), 58 (42.65%), and 8 (5.88%) patients, respectively. Also, in the analysis of this indicator, the area of scar deformity was estimated, the average values of which were 2.60 ± 0.84 cm² in the first group and 6.90 ± 3.40 cm² in the second group.

When analyzing the treatment methods, conservative treatment and debridement were performed in 24 (11.21%) and 54 (25.23%) patients, respectively. The remaining 136 patients (63.55%) underwent surgical treatment. Table 3 shows the list of all surgical options performed in the clinic, the most common

Table 1. Distribution of patients with postoperative scar deformities of the perianal area by treatment method and age

Age group of patients	Group 1 (n =78)		Group 2 (n = 136)	
	Number of patients, n	Frequency, %.	Number of patients, n	Frequency, %.
18-29	3	3,85	13	9,56
30-39	6	7,69	32	23,53
40-49	16	20,51	30	22,06
50-59	17	21,79	37	27,21
Over 60 years	36	46,15	24	17,65
Average age	57,06 ±14,9		46,97+14,34	

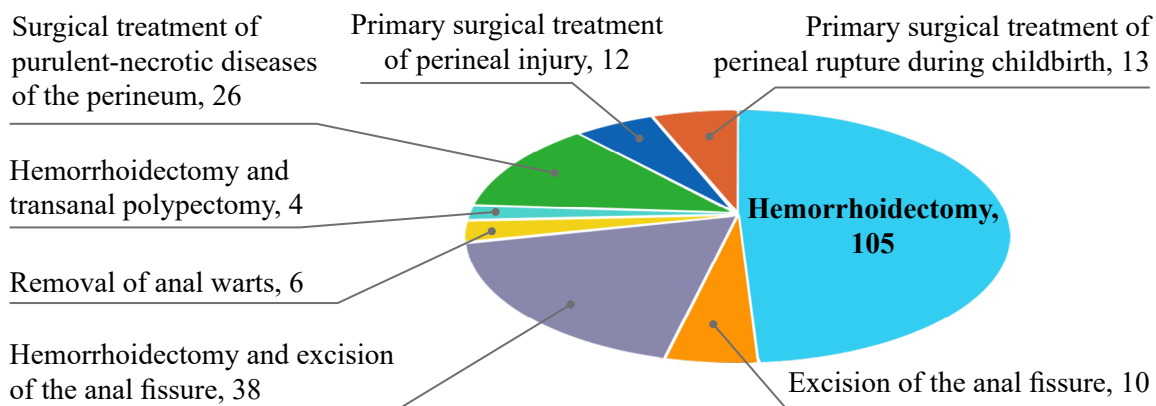


Fig. 2. Structure of causes of postoperative scar deformities (number of patients)

Table 2. Distribution of patients with postoperative scar deformities of the perianal region by method of treatment and patient complaints

Complaints	Group 1 n = 78		Group 2 n = 136	
	Number of patients, n	Complaint frequency, %	Number of patients, n	Complaint frequency, %
Delayed stool	72	92,3	86	63,2
Impossibility to pass stool without an enema	60	76,9	81	59,6
Incontinence of liquid feces	–	–	19	14,0
Incontinence of solid feces	–	–	9	6,6
Gas incontinence	6	7,7	64	47,1
Pain during defecation	41	52,6	94	69,1
Pain at rest	20	25,6	51	37,5
Narrowing of the anal canal	36	46,2	69	50,7
Excretion of mucus and blood	14	17,9	47	34,6

Table 3. Distribution of patients by treatment method and the percentage of sphincter damage

Percentage of sphincter damage	Group 1 n = 78		Group 2 n = 136	
	Number of patients, n	Frequency, %	Number of patients, n	Frequency, %
0-25 %	30	38,46	14	10,29
26-50 %	43	55,13	36	26,47
51-75%	4	5,13	61	44,85
76-100%	1	1,28	25	18,38

were anoplasty in 59 patients (27.57%) and sphincterolevatoroplasty in 34 patients (15.89%). The number of patients who were re-hospitalized with similar complaints was 9 patients (11.54%) in the first group and 3 patients (2.21%) in the second group.

Discussion

According to clinical and anamnestic data, during the retrospective analysis of medical records, the criteria that determine the choice of treatment method were determined: age, gender, duration of the disease, patient complaints,

degree of damage to the sphincteric apparatus. Thus, it was found that patients in group 2 were younger than those in group 1 by 10.09 ± 0.56 years. At the same time, no differences in the groups depending on gender were found. However, it should be noted that in the total sample, postoperative scar deformities were 20.53% more common in women. This may be due to pregnancy, pelvic floor dysfunction, and a low-fiber diet (Shin GH et al. 2015, Mott T, et al. 2018). According to the literature, hemorrhoidectomy is the most common cause of postoperative scarring (Khubchandani I., 1994, Chiarelli M. et al., 2018, Liberman, H., & Thorson, A. G., 2000, Asfar S. 2018., Acar T. et al., 2020). Our analysis confirms this statement, however, it should be noted that a significant percentage is also taken up by hemorrhoidectomy together with fissure excision in 38 patients (17.76%), operations for purulent-necrotic perineal diseases in 26 patients (12.15%), birth trauma in 13 patients (6.07%) and perineal trauma in 12 patients (5.61%). Although no differences between the groups were found according to this criterion. Taking into account the duration of the disease, it should be noted that in group 1 this indicator is lower compared to group 2 by 9.47 ± 17.45 months and may affect the choice of treatment. Therefore, conservative therapy and bougienage should be used to prevent the progression of scar deformity and deterioration of sphincter function, since the indicators in group 1 corresponded to the late postoperative period.

When choosing a treatment, it is also important to consider patient complaints, because if there are no or minimal complaints, it is better to refrain from surgical treatment. (Khubchandani I., 1994, Lehmann JP et al., 2020) The most common complaint in both groups was pain during defecation, which occurs due to the replacement of elastic anoderma with scar tissue. (Brisinda, G. et al., 2009, Gallo G. et al., 2022). It is worth noting that the number of complaints in group 2 is slightly higher than in group 1, which may indicate a more severe degree of damage and the spread of postoperative scar deformity. The next factor that influences the choice of

treatment method is the area of scar deformity, which in the group with surgical treatment is 4.3 ± 2.56 cm² larger than in the group with non-surgical treatment. It is important to note the fact of repeated hospitalizations of patients, which shows the effectiveness of the method of treatment of patients with postoperative scar deformities. Therefore, this issue is difficult and controversial and requires further detailed study. (Casadesus D. et al., 2007, Khubchandani I., 1994, Liberman H., & Thorson, A. G., 2000, Asfar S., 2018, Gallo G. et al. 2022).

Conclusions

The analysis of the medical records of patients with postoperative scarring deformities of the perianal area who were treated in the proctology department of the Kyiv City Clinical Hospital No. 18 allowed us to draw the following conclusions:

1. The sex structure of both groups was dominated by women, which may indicate their greater susceptibility to the formation of postoperative deformities of the perianal group.

2. Analyzing the causes of occurrence, it was found that the most common was hemorrhoidectomy in 105 patients (49.07%), but a significant percentage was occupied by surgical treatment of purulent necrotic diseases of the perineum in 26 patients (12.15%), surgical treatment of perineal trauma in 12 patients (5.61%) and birth trauma in 13 patients (6.07%), as well as hemorrhoidectomy simultaneously with excision of the anal fissure in 38 patients (17.76%).

3. When performing operations on the perineum (most often after hemorrhoidectomy and combined surgical interventions) in the late postoperative period, it is necessary to carry out dietary restriction and conservative therapy (in the form of diet, enemas) in order to prevent the progression of postoperative scar deformity. This is evidenced by the shorter duration of the disease in patients of group 1, which coincides with the late postoperative period.

4. The choice of treatment method should be based on the following indicators: patient complaints, proctologic examination to detect the presence of anal canal stricture and checking the functional capacity of the sphincter apparatus.

Financing

This study did not obtain any external funding or financial support.

Conflict of interests

Author have no conflict of interest to declare.

Consent for publication

All patients consented to the publication of this work.

ORCID ID and author contribution

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

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

- Brisinda, G., Vanella, S., Cadeddu, F. et al. (2009) Surgical treatment of anal stenosis. *World journal of gastroenterology*.; 15(16):1921–1928.
- Casadesus, D., Villasana, L. E., Diaz, H. et al. (2007) Treatment of anal stenosis: a 5-year review. *ANZ journal of surgery*.; 77(7):557–559.
- Chiarelli M, Guttadauro A, Maternini M et al. (2018) The clinical and therapeutic approach to anal stenosis. *Ann Ital Chir*.; 89:237-241
- Gallo G, Picciariello A, Di Tanna GL, et al. (2022) Anoplasty for anatomical anal stenosis: systematic review of complications and recurrences. *Colorectal Dis*.; 24(12):1462-1471. doi:10.1111/codi.16248
- Garcea, G., Sutton, C. D., Lloyd, T. D. et al. (2003) Management of benign rectal strictures: a review of present therapeutic procedures. *Diseases of the colon and rectum*.; 46(11):1451–1460.
- Khubchandani I. T. (1994) Anal stenosis. *The Surgical clinics of North America*.; 74(6):1353–1360.
- Lehmann JP, Johansson HÖ, Graf W. (2020) Long-term functional results after excisional haemorrhoidectomy. *Colorectal Dis*.; 22(7):824-830. doi:10.1111/codi.14954
- Lieberman, H., & Thorson, A. G. (2000) How I do it. Anal stenosis. *American journal of surgery*.; 179(4):325–329.
- Shehata M. (2020) Surgical management of iatrogenic anal stenosis. *Egypt J Surg*.; 39(3): 774– 9. DOI10.4103/ejs.ejs_74_20
- Tahamtan, M., Ghahramani, L., Khazraei, H., Tabar, Y. T., Bananzadeh, A., Hosseini, S. V., Izadpanah, A., & Hajhosseini, F. (2017). Surgical management of anal stenosis: anoplasty with or without sphincterotomy. *Journal of Coloproctology (rio De Janeiro)*, 37(1), 13–17. <https://doi.org/10.1016/j.jcol.2016.06.002>
- Shin GH, Toto EL, Schey R. (2015 Apr) Pregnancy and postpartum bowel changes: constipation and fecal incontinence. *Am J Gastroenterol*.; 110(4):521-9
- Mott T, Latimer K, Edwards C. (2018 Feb 1) Hemorrhoids: Diagnosis and Treatment Options. *Am Fam Physician*.; 97(3):172-179
- Asfar S. (2018 Sep) Anoplasty for Post-hemorrhoidectomy Low Anal Stenosis: A New Technique. *World J Surg*.; 42(9):3015-3020.
- Acar T., Acar N., Tosun F. et al. (2020 Mar) House advancement flap anoplasty for severe post-hemorrhoidectomy anal stenosis. *Tech Coloproctol*.; 24(3):261-262
- Leventoglu S., Mentes B., Balci B. et al. (2022 Mar 1) New Techniques in Hemorrhoidal Disease but the Same Old Problem: Anal Stenosis. *Medicina (Kaunas)*.; 58(3):362.

Ретроспективний аналіз історій хвороби пацієнтів з післяопераційними рубцевими деформаціями перианальної області за період 2011-2021рр

Аксан Михайло

Кафедра хірургії №1, НМУ імені О.О.Богомольця, Київ, Україна

Address for correspondence:

Aksan Mykhailo

E-mail: aksanmv@gmail.com

Анотація: хірургічні втручання на ділянці промежини займають значну частку серед усіх проктологічних операцій. Таким чином проблема післяопераційних рубцевих деформацій перианальної ділянки є причиною наукових дискусій протягом багатьох років та не втрачає свою актуальність сьогодні. Причиною цього є відсутність описаних чітких підходів до вибору тактики лікування у різних клінічних ситуаціях. Саме тому метою нашого дослідження є встановлення залежності між клініко-анамнестичними даними та вибором методів лікування пацієнтів з післяопераційними рубцевими деформаціями. Нами було проведено аналіз історій хвороби форма №003/о 214 пацієнтів, у яких встановлено діагноз післяопераційна рубцева деформація. Дані пацієнти проходили лікування протягом 2011-2021 років у проктологічному відділенні КНП «КМКЛ №18». З метою полегшення представлення результатів аналізу нами було сформовано 2 групи в залежності від методу лікування: до першої групи увійшло 78 (36,44%) пацієнтів, яким проводилось лікування нехірургічним методом; до другої – 136 пацієнтів (63,56%), яким виконувалось хірургічне лікування. Першочергово було порівняно за гендерними ознаками та встановлено, що жіноча стать ймовірно більш схильна до формування післяопераційної рубцевої деформації. Також виявлено можливий зв'язок між терміном захворювання та вибором методу лікування, який у групі 1 коротший, у порівнянні з групою 2. Основними скаргами пацієнтів були наступні: затримка стільця, неможливість оправитись без клізм, болі при дефекації. За даними опису *status localis* встановлено, що анальна стриктура була у 71 пацієнта групи 1 (91,03%) та 86 (63,24%) у групі 2. Щодо методу лікування, то тільки консервативне лікування виконано 24 пацієнтам (11,21%), бужування – 54 пацієнтам (25,23%), алопластика – 59 пацієнтам (27,57%), сфінктеролевавторопластика – 34 пацієнтам (15,89%), комбіновані втручання – 43 пацієнтам (20,09%). Встановлено також, що у 12 випадках (5,61%) пацієнтів повторно госпіталізували, більшість із них, а саме 9 пацієнтів, було у групі 1. Отже слід відзначити можливу залежність між тривалістю захворювання, скаргами пацієнта та вибором методу лікування, проте для більш точного доведення потрібно провести рандомізоване дослідження. Також виявлено, що частіше післяопераційні рубцеві деформації виникають у жінок, а найчастішими причинами є гемороїдектомія, хірургічна обробка гнійно-некротичних захворювань промежини та комбіновані оперативні втручання.

Ключові слова: захворювання ануса, післяопераційні ускладнення, результат лікування, хірургічні клапти, анальний канал, пластична хірургія.



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

This article is an **open access** article distributed under the terms

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

UDC: 378.147:615.8:616.832-001.45**[https://doi.org/10.32345/USMYJ.3\(141\).2023.131-137](https://doi.org/10.32345/USMYJ.3(141).2023.131-137)**

Received: December 30, 2022

Accepted: June 26, 2023

Застосування мультидисциплінарного методологічного підходу для підготовки фізичних терапевтів в процесі реабілітації пацієнта з вогнепальним ураженням спинного мозку**Яковенко Ольга¹, Овдій Марія², Волянський Олексій³, Кіх Андрій³, Красюк Сергій⁴**¹ Студентка НМУ імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна² Доцент кафедри фізичної реабілітації та спортивної медицини НМУ імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна³ Військово-медичний клінічний лікувально-реабілітаційний центр, м. Ірпінь, Україна⁴ Медичний директор Університетської клініки НМУ імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна**Address for correspondence:**

Ovdii Mariia

E-mail: rehability13@gmail.com

Анотація: реабілітація є одним із ключових напрямків медицини, особливо в період повномасштабних воєнних дій, коли військові та цивільні люди потребують довготривалих реабілітаційних втручань. Застосування мультидисциплінарного підходу в реабілітації дозволило розширити обсяг і можливості реабілітаційного лікування та покращити відновлення пацієнтів. Фізичний терапевт відіграє важливу роль у мультидисциплінарній команді та здійснює реабілітаційні заходи з метою усунення, припинення або зменшення болю, відновлення функцій організму, досягнення нормального рівня здоров'я, фізичної самостійності та активності, оптимального фізичного стану та самопочуття. Підготовка кваліфікованих фізичних терапевтів є важливою складовою реабілітаційного напрямку. У статті на прикладі клінічного випадку представлені результати сумісної роботи спеціалістів мультидисциплінарної команди Військово-медичного клінічного лікувально-реабілітаційного центру міста Ірпінь та здобувачів вищої освіти фізичних терапевтів кафедри фізичної реабілітації та спортивної медицини Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. Метою роботи було покращити практичні навички здобувачів вищої освіти, що спеціалізуються в фізичній терапії, шляхом інтеграції їх у робочий процес мультидисциплінарної реабілітаційної команди для реабілітації пацієнта з вогнепальним ураженням спинного мозку. Здобувачі вищої освіти брали участь у реабілітаційному обстеженні та мали можливість розширити практичні навички в цьому напрямку. Командою фахівців були проведені наступні реабілітаційні тести та отримані результати: за шкалою ASIA ступінь ураження спинного мозку пацієнта – повне, чутливість та рухова функція сегментів S4-S5 відсутня, за модифікованою шкалою Ренкіна 5 балів, що відповідає важкій функціональній неспроможності; за індексом Бартела 10 балів, що відповідає повній залежності пацієнта від сторонньої допомоги, за мануально-м'язовим тестуванням сила м'язів верхнього плечового поясу відповідала 3 балам – повна амплітуда руху проти сили тяжіння. На підставі отриманих результатів мультидисциплінарною командою за доменами міжнародної класифікації функціонування були визначені основні порушення та відповідно до

них здобувачами вищої освіти були розроблені ключові цілі реабілітації та засоби, які необхідно долучати в реабілітаційний процес. Здобувачі вищої освіти проводили реабілітаційні втручання, які були направлені на покращення мобільності та самообслуговування пацієнта, профілактику пролежнів, контрактур, покращення стану опорно-рухового апарату, підвищення толерантності до фізичних навантажень. Після шести тижнів реабілітаційного процесу проведено повторні реабілітаційні обстеження, встановлена позитивна динаміка за шкалою Ренкіна, за індексом Бартела та мануально-м'язовим тестуванням. Анкетування студентів показало, що за час роботи в мультидисциплінарній команді здобувачами вищої освіти за спеціальністю 227 «Терапія та реабілітація» вдалось розширити знання, практичні навички та набутти необхідних компонентів для роботи й тісної взаємодії з усіма членами команди, підвищити ефективність реабілітаційних заходів пацієнта із травмою спинного мозку.

Ключові слова: реабілітація, відновлення функції, методи фізичної терапії, травми спинного мозку, цілі.

Вступ

У процесі реформування галузі реабілітації та переходу до мультидисциплінарного підходу в реабілітаційному процесі виникає необхідність до кваліфікованої підготовки фахівці з реабілітації, тобто тих осіб, які безпосередньо надають реабілітаційну допомогу, мають відповідну освіту, володіють відповідними професійними знаннями та навичками, а також залучені до безперервного професійного розвитку (Шкраб'юк, Масляк, & Марусин, 2019). Фізичний терапевт займає провідне місце в мультидисциплінарній команді, тобто цей спеціаліст є помічником лікаря фізичної та реабілітаційної медицини (ФРМ) та здійснює всі належні інтервенції, реалізує реабілітаційні заходи, які спрямовані на відновлення функціонального стану пацієнта, розширення його активності та участі, проводить обстеження, тестування, визначає функціональний стан та рівень фізичного розвитку, виявляє рухові та інші порушення, прогнозує можливість їх усунення, бере участь в формуванні індивідуальної реабілітаційної програми (Андрійчук, 2019). Фізичний терапевт повинен володіти всіма компетенціями, які дозволять йому самостійно проводити обстеження пацієнта із залученням функціональних тестів та міжнародних опитувальників, уміти їх інтерпретувати, формувати SMART цілі та індивідуальну реабілітаційну програму (Заплатинська, 2020). Серед всіх компетенцій можна виділити ключові: розуміння концепції знань, клінічні навички, міжособистісні навички,

комплексний підхід до вирішення проблем, клінічну оцінку та технічні навички (Кормільцев, Лазарева, & Бісмак, 2022). Особливої уваги заслуговують спеціальні компетенції практичного спрямування такі як – здатність збирати анамнез, виконувати реабілітаційне обстеження, тестування, огляд та документувати їх результати, здатність аналізувати, вибирати й трактувати отриману інформацію щодо реабілітаційних програм, їх ефективність, здатність ефективно реалізовувати програму фізичної реабілітації (Вишар, & Клеценко, 2021). Під час підготовки фахівців з терапії та реабілітації для набуття ними всіх компетенцій важливе значення має саме практична частина навчання та відпрацювання практичних навичок. Питання набуття фізичними терапевтами вищезазначених компетенцій, а особливо клінічних навичок сьогодні гостро стоїть в освітньому процесі, оскільки у зв'язку з пандемією Covid-19 та всіма обмежувальними заходами, що з нею пов'язані більшість часу навчання проводилось в форматі онлайн, що значно утруднювало набуття та відпрацювання певних практичних навичок. Навчальний процес має бути направлений на підвищення якості підготовки та рівня кваліфікації фізичних терапевтів попри складні умови сьогодення, тому вирішення даної проблематики є актуальним.

Мета

Покращити практичні навички здобувачів вищої освіти фізичних терапевтів шляхом інтеграції їх в робочий процес мультидисци-

плінарної реабілітаційної команди для реабілітації пацієнтів з вогнепальним ураженням спинного мозку.

Матеріали і методи

На базі Університетської клініки Національного медичного університету імені О.О. Богомольця здобувачі вищої освіти кафедри фізичної реабілітації та спортивної медицини були залучені до роботи мультидисциплінарної команди, яка складалась з співробітників реабілітаційної служби Військово-медичного клінічного лікувально-реабілітаційного центру міста Ірпінь, що проводили реабілітацію військового з вогнепальним ураженням спинного мозку.

Методи – мануально-м'язове тестування, що дозволяє оцінити активність міотатичного рефлексу ручним методом (Bittmann, Dech, & Aehle, 2020), шкала тяжкості травми спинного мозку American Spinal Injury Association (ASIA), яка є універсальним інструментом класифікації травм спинного мозку на основі стандартизованої сенсорної та моторної оцінки (ASIA and ISCoS International Standards Committee, 2019), модифікована шкала Ренкіна (mRS) (Burn, 1992) оцінює недієздатність або залежність у повсякденній діяльності, індекс Бартела (Liu et al., 2020) вимірює ступінь функціонування, мобільності та повсякденної діяльності пацієнта. Реабілітаційні втручання базувались на принципах біопсихосоціальної моделі, міжнародної класифікації функціонування, обмежень життєдіяльності та здоров'я (МКФ) та мультидисциплінарного підходу (Алімова, & Гордієнко, 2017). МКФ дозволяє оцінити функціонування пацієнтів та є важливим інструментом оцінки ефективності проведеного реабілітаційного лікування (Швець, Кіх, & Волянський, 2022). У мультидисциплінарну команду входив лікар фізичної та реабілітаційної медицини, лікар-невропатолог, фізичний терапевт, ерготерапевт, психолог. Членами мультидисциплінарної команди пацієнту було проведено клінічне обстеження та функціональне оцінювання. У результаті оцінювання були виявлені основні проблеми в стані здоров'я хворого згідно з МКФ та встановлено ступінь їх важкості. Для вирішення кожної з проблем було встановлено цілі та пі-

дібрано необхідні реабілітаційні заходи. Для цього було призначено відповідальних фахівців та розроблено індивідуальний реабілітаційний план. Із метою покращення практичних навичок здобувачів вищої освіти фізичних терапевтів їх було інтегровано в мультидисциплінарну команду в якості асистента фізичного терапевта. Оцінка ефективності набуття здобувачами вищої освіти практичних навичок була здійснена за допомогою власного розробленого опитувальника.

Опис клінічного випадку

Пацієнт К., 1993 року народження, наслідки поєданого вогнепально-осколкового торако-спінального поранення (6.05.2022): проникаюче поранення грудної клітки праворуч, сліпе проникаюче уламкове поранення хребта на рівні Th12 хребця, з пошкодженням спинного мозку, переломом дужки Th12 хребця праворуч, нижня параплегія, порушення функції тазових органів за центральним типом. Оперативне лікування (7.05.2022) – ламінектомія на рівні тіл Th 11-12 хребців, видалення металевого осколку, задній транспедикулярний остеосинтез на рівні Th11-L1 хребців. Після поступлення пацієнта до неврологічного відділення члени мультидисциплінарної команди в яку входили студенти фізичні терапевти на чолі з лікарем ФРМ провели реабілітаційне обстеження. Здобувачі вищої освіти мали можливість спостерігати за процесом проходження обстеження й долучатись до нього, ставити запитання пацієнту, визначати основні симптоми на момент огляду, проводити опитування за шкалою Ренкіна та визначати Індекс Бартела. Одним із ключових обстежень пацієнтів із травматичним ураженням спинного мозку є ASIA – це стандартизоване неврологічне обстеження, яке використовується мультидисциплінарною командою спеціалістів для оцінки сенсорних і моторних рівнів, на які вплинула травма спинного мозку. Шкала має п'ять класифікаційних рівнів, починаючи від повної втрати нейронної функції в ураженій області до повністю нормальної. Результати допомагають команді встановити функціональні цілі на основі визначеного неврологічного рівня травми, оцінку чутливості та рухових функцій. Обстеження проводив лікар ФРМ, фізичний тера-

певт асистував йому, таким чином здобувачі вищої освіти мали можливість детально ознайомитись з алгоритмом проведення даного дослідження. Основною формою роботи мультидисциплінарної реабілітаційної команди є збори, на яких за результатами реабілітаційного обстеження розробляється індивідуальний реабілітаційний план, розглядаються результати моніторингу та оцінки виконання плану й здійснюється його коригування. На перших зборах мультидисциплінарної команди за результатами проведеного реабілітаційного обстеження було встановлено: за шкалою ASIA ступінь ураження спинного мозку пацієнта повне, чутливість та рухова функція сегментів S4-S5 відсутня, за модифікованою шкалою Ренкіна 5 балів, що відповідає важкій функціональній неспроможності; «прикутість» до ліжка, нетримання сечі та калу; потреба в постійному нагляді та увазі. За індексом Бартела 10 балів, що відповідає повній залежності пацієнта від сторонньої допомоги, за мануально-м'язовим тестуванням сила м'язів верхнього плечового поясу відповідала 3 балам – повна амплітуда руху проти сили тяжіння. У результаті функціонального оцінювання командою було виявлено наступні проблеми за МКФ: структури та функції – s12001.4 грудний відділ спинного мозку, s76001.4 грудний відділ хребта, b298.3 сенсорні функції та біль, b525.3 функції дефекації, b620.4 функції сечовипускання, b670.4 відчуття, пов'язані зі статевими та репродуктивними функціями, b710.3 функції рухливості суглобів, b730.4 функції м'язової сили, b735.4 функції м'язового тону, b750.4 моторно-рефлекторні функції, b7602.3 координація довільних рухів, b455.3 функції толерантності до фізичного навантаження, активність та участь -d410.3 зміна основного положення тіла, d415.4 підтримання положення тіла, d420.4 переміщення тіла, d465.4 пересування з використанням технічних засобів, d510.4 миття себе, d520.4 догляд за частинами тіла, d530.4 гігієнічні заходи при фізіологічних потребах, d540.4 одягання. Здобувачі вищої освіти були долучені до формування реабілітаційного діагнозу пацієнта, оскільки це є однією з ключових методологічних та практичних засад роботи з МКФ, що дозволяє пра-

вильно та чітко сформулювати SMART цілі (Specific, Measurable, Achievable, Relevant, Time-bound), тобто ціль має бути конкретна, вимірювана, досяжна, актуальна, визначена в часі (Dekker et al., 2020). Одним із головних завдань, які отримали здобувачі вищої освіти фізичні терапевти було формування SMART цілей для пацієнта, що дозволить скласти компоненти індивідуальної програми реабілітації щодо реабілітаційних втручань фізичного терапевта. На перші три тижні реабілітаційного лікування фізичними терапевтами були сформовані наступні SMART цілі відповідно до виявлених порушень за МКФ: пацієнт зможе змінювати положення тіла з «лежачи на спині» на лівий бік зі сторонньою допомогою через 2 дні, пацієнт зможе змінювати положення тіла з «лежачи на спині» на правий бік зі сторонньою допомогою через тиждень, пацієнт зможе сидіти з опорою на руки протягом трьох хвилин через тиждень, пацієнт зможе сидіти без опори протягом п'яти хвилин через два тижні, пацієнт зможе пересідати з ліжка на візок за допомогою однієї особи через один тиждень, пацієнт зможе змінювати положення тіла з «лежачи на спині» на лівий та правий бік без сторонньої допомоги за три тижні, дана ціль була досягнута протягом двох тижнів, пацієнт зможе змінювати положення тіла з «лежачи на спині» на положення «лежачи на животі» без сторонньої допомоги за один тиждень, ціль була досягнута вчасно, пацієнт зможе пересідати з ліжка на візок без сторонньої допомоги через три тижні, варто зазначити, що всі цілі були досягнуті у вказаний термін. На наступні три тижні студентами були сформовані наступні цілі – пацієнт зможе змінювати положення тіла з «лежачи на спині» на положення «на чотирьох» за два тижні, пацієнт зможе виконувати нахили тулуба вперед сидячи на підлозі за один тиждень, пацієнт зможе виконувати нахили тулуба вперед сидячи на візку за один тиждень, пацієнт зможе виконувати нахили тулуба вперед сидячи на стільці за два тижні, пацієнт зможе підтримувати положення «стоячи в колінному упорі або на руках» із фіксацією колінних суглобів протягом десяти хвилин за два тижні, пацієнт зможе підтримувати положення «стоячи в колінному упорі або

на руках» із фіксацією колінних суглобів протягом двадцяти хвилин за один тиждень, пацієнт зможе підтримувати положення «стоячи в колінному упорі або на руках» із фіксацією колінних суглобів протягом трьох хвилин за 5 днів, пацієнт зможе підтримувати положення тіла «на чотирьох» зі сторонньою допомогою протягом двох хвилин через два тижні, пацієнт зможе підтримувати положення тіла «на чотирьох» зі сторонньою допомогою протягом двох хвилин через два тижні, пацієнт зможе підтримувати положення тіла «на чотирьох» без сторонньої допомоги протягом двох хвилин через три тижні, пацієнт зможе пересідати з ліжка на візок за допомогою однієї особи через один тиждень, пацієнт зможе пересідати з ліжка на візок без сторонньої допомоги через три тижні, пацієнт зможе пересідати з візка на підлогу за допомогою однієї особи через чотири тижні, пацієнт зможе пересідати з візка на підлогу без сторонньої допомоги через чотири тижні, всі цілі були досягнуті в зазначені терміни. Постановка цілей дозволила здобувачам вищої освіти фізичним терапевтам покращити клінічні результати за допомогою кількох механізмів, які включають реабілітацію, орієнтовану на людину, посилену мотивацію та психологічну адаптацію пацієнта, посилену командну роботу та правильно підібрані фізичні вправи. Все вищезазначене мало для здобувачів вищої освіти та пацієнта мотивуючий характер, а своєчасне досягнення цілей вказує на правильно підібрані реабілітаційні втручання. Через 6 тижнів реабілітації пацієнту було повторно проведена оцінка функціональних тестів, отримані наступні результати – за шкалою ASIA ступінь ураження спинного мозку пацієнта залишався на рівні А, ступінь ураження спинного мозку – повне, за шкалою Ренкіна отримано 4 бали, що говорить про помірно тяжке порушення функціональної спроможності; нездатність ходити, але в порівнянні з вихідними даними пацієнта вдалось перевести на більш вищий рівень функціонування та незалежності. За індексом Бартела було отримано 45 балів, що говорить про більш високий рівень самостійності пацієнта в порівнянні з вихідними даними. Мануально-м'язове тестування показало збільшення м'язів

верхнього плечового поясу, що дозволило розширити мобільність та самообслуговування пацієнта. За результатами анкетування здобувачів вищої освіти встановлення, що після роботи в складі мультидисциплінарної команди було значно удосконалені комунікативні навички роботи з членами команди, розширені знання та практичний досвід роботи з пацієнтом з травмою спинного мозку, покращені практичні навички в терапевтичних вправах, менеджменті мобільності, менеджменті профілактики пролежнів, було набуто навичок формування SMART цілей.

Обговорення

Повномасштабна війна ще більше висвітлила актуальність та важливість реабілітації, як напрямку медицини, що дозволяє відновити втрачені функції, самообслуговування та працездатність. Система професійної підготовки фахівців, що входять до мультидисциплінарної команди є важливою складовою реабілітаційної служби та потребує удосконалення навчання за практичним напрямком. Підготовка кваліфікованих кадрів є важливим елементом системи реабілітації, оскільки саме фахівці цього напрямку зможуть у подальшому надавати професійну допомогу з урахуванням принципів біопсихосоціальної моделі та доменів МКФ, створювати індивідуальні програми реабілітації, відновлювати наших військових та цивільних постраждалих. Розширення практичних навичок та набуття здобувачами вищої освіти фізичними терапевтами спеціальних компетенцій дозволить у подальшому підвищити ефективність роботи мультидисциплінарної команди та сприятиме кращому відновленню пацієнтів на всіх етапах реабілітації.

Висновки

Таким чином, залучення здобувачів вищої освіти фізичних терапевтів до роботи мультидисциплінарної команди дозволяє розширити їх знання, практичні навички та набути необхідних компонентів для роботи та тісної взаємодії з усіма членами команди та підвищити ефективність реабілітаційних заходів, що було продемонстровано на прикладі клінічного випадку. Інтеграція здобувачів вищої освіти за спеціальністю 227 «Терапія та реа-

білітація» до мультидисциплінарної команди реабілітації пацієнтів після мінно-вибухових травм дозволяє набутти важливих практичних навичок, що є актуальним напрямком в період повномасштабних військових дій.

Фінансування

Дана стаття не отримувала зовнішнього фінансування.

Конфлікт інтересів

Відсутній

Згода на публікацію

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

ORCID ID та внесок авторів

[0009-0006-0753-8120](https://orcid.org/0009-0006-0753-8120) (A,B) Olga Yakovenko

[0000-0002-0163-7914](https://orcid.org/0000-0002-0163-7914) (A,B,C,D,E) Mariia

Ovdii

[0009-0003-1844-4654](https://orcid.org/0009-0003-1844-4654) (A,B,C) Oleksii

Volianskyi

[0000-0003-1746-7996](https://orcid.org/0000-0003-1746-7996) (A,B) Andrii Kikh

[0000-0001-5554-5284](https://orcid.org/0000-0001-5554-5284) (E,F) Sergii Krasiuk

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

Алімова, Ю. А., & Гордієнко, І. В. (2017). Міжнародна класифікація функціонування, обмеження життєдіяльності та здоров'я дітей і підлітків: упровадження в роботу. Харківський обласний спеціалізований будинок дитини, (1).

Андрійчук, О. (2019). Підготовка фізичних терапевтів до практичної діяльності. Вісник Кам'янець-Подільського національного університету імені Івана Огієнка. Фізичне виховання, спорт і здоров'я людини, (14), 10-14.

Вишар, С. В., & Клеценко, Л. (2021). Особливості формування професійної компетентності майбутніх фізичних терапевтів, ерготерапевтів під час вивчення дисциплін професійного спрямування. Академічні студії. серія «ПЕДАГОГІКА», 1(3), 23-27.

Заплатинська, А. Б. (2020). Укладання індивідуальної програми реабілітації з урахуванням SMART-цілей.

Кормільцев, В., Лазарева, О., Бісмак, О., Брушко, В., & Гаврелюк, С. (2022). Формування загальних та фахових компетентностей в освіті фізичних терапевтів у країнах Європейського Союзу. Спортивна медицина, фізична терапія та ерготерапія, (2), 100-106.

Швець, А. В., Кіх, А. Ю., Волянський, О. М., Горішна, О. В., & Депутат, Ю. М. (2022). Використання міжнародної класифікації функціонування як універсального інструменту в управлінні якістю реабілітації військовослужбовців. ТОМ 3 З.2022 (додаток), 2022, 78.

Шкраб'юк, В., Масляк, Т., & Марусин, О. (2019). Актуальність мультидисциплінарного підходу до реабілітації соматичних хворих. Молодий вчений, (9 (73)), 55-58.

ASIA and ISCoS International Standards Committee (2019). The 2019 revision of the International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury (ISNCSCI)-What's new?. Spinal cord, 57(10), 815–817. <https://doi.org/10.1038/s41393-019-0350-9>

Bittmann, F. N., Dech, S., Aehle, M., & Schaefer, L. V. (2020). Manual Muscle Testing-Force Profiles and Their Reproducibility. Diagnostics (Basel, Switzerland), 10(12), 996. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10120996>

Burn J. P. (1992). Reliability of the modified Rankin Scale. Stroke, 23(3), 438.

Dekker, J., de Groot, V., Ter Steeg, A. M., Vloothuis, J., Holla, J., Collette, E., Satink, T., Post, L., Doodeman, S., & Littooi, E. (2020). Setting meaningful goals in rehabilitation: rationale and practical tool. Clinical rehabilitation, 34(1), 3–12. <https://doi.org/10.1177/0269215519876299>

Liu, F., Tsang, R. C., Zhou, J., Zhou, M., Zha, F., Long, J., & Wang, Y. (2020). Relationship of Barthel Index and its Short Form with the Modified Rankin Scale in acute stroke patients. Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association, 29(9), 105033. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105033>

The application of a multidisciplinary methodological approach to the training of physical therapists in the process of rehabilitation of a patient with a gunshot wound to the spinal cord

Yakovenko Olga¹, Ovdii Mariia², Volianskyi Oleksii³, Kikh Andrii³, Krasiuk Sergii⁴

¹ A student of Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

² Associate Professor of the Department of Physical Rehabilitation and Sports Medicine of Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

³ Military Medical Clinical Treatment and Rehabilitation Center, Irpin, Ukraine

⁴ Medical director of University Clinic of Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Address for correspondence:

Ovdii Mariia

E-mail: rehability13@gmail.com

Abstract: *rehabilitation is one of the key areas of medicine, especially during periods of full-scale war, when militaries and civilians require long-term rehabilitation interventions. The use of a multidisciplinary approach in rehabilitation made it possible to expand the scope and opportunities of rehabilitation treatment and improve the recovery of patients. A physical therapist plays an important role in a multidisciplinary team and carries out rehabilitation measures to eliminate, stop or reduce pain, restore body functions, achieve a normal level of health, physical independence and activity, optimal physical condition and well-being. The training of qualified physical therapists is an important component of successful rehabilitation. The article presents the results of the cooperated work of specialists of the multidisciplinary team of the Military Medical Clinical Treatment and Rehabilitation Center of city Irpin, and physical therapy higher education applicants of the Department of Physical Rehabilitation and Sports Medicine of the Bogomolets National Medical University. The aim of the work was to improve the practical skills of physical therapy higher education applicants by integrating them into the work process of a multidisciplinary rehabilitation team for the rehabilitation of a patient with a gunshot wound to the spinal cord. Higher education applicants took part in the rehabilitation examination and had the opportunity to expand practical skills in this direction. The team of specialists conducted the following rehabilitation tests and obtained results – according to the ASIA scale, the degree of damage to the patient’s spinal cord is complete – there is no sensitivity and motor function of the S4-S5 segments, according to the modified Rankin scale 5 points, which corresponds to severe functional disability; according to the Barthel index, 10 points, which corresponds to the patient’s complete dependence on external assistance, according to manual muscle testing, the strength of the muscles of the upper shoulder girdle corresponded to 3 points – the full amplitude of movement against the force of gravity. On the basis of the obtained results, the multidisciplinary team determined the main violations according to the domains of the international classification of functioning, and in accordance with them, the higher education applicants developed the key goals of rehabilitation and methods that must be included in the rehabilitation process. Physical therapy higher education applicants conducted rehabilitation interventions aimed at improving patient mobility and self-care, prevention of bedsores, contractures, improvement of the musculoskeletal system, and increased tolerance to physical exertion. After six weeks of the rehabilitation process, repeated rehabilitation examinations were carried out, positive dynamics were admitted according to the Rankin scale, according to the Barthel index and manual muscle testing. The higher education applicants survey showed that while working in a multidisciplinary team, physical therapist higher education applicants managed to expand their knowledge, practical skills and acquire the necessary components for work and close interaction with all team members, to increase the effectiveness of rehabilitation measures for a patient with a spinal cord injury.*

Keywords: [rehabilitation](#), [recovery of function](#), [physical therapy modalities](#), [spinal cord injuries](#), [goals](#).



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

This article is an **open access** article distributed under the terms

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

UDC: 616.5-002.4:616.379-008.64]-085:615.36

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.3\(141\).2023.138-147](https://doi.org/10.32345/USMYJ.3(141).2023.138-147)

Received: June 22, 2023

Accepted: September 03, 2023

Вплив аутологічного плазміногену на швидкість загоєння хронічних ран шкіри у пацієнтів з цукровим діабетом та рівень протеїнів – маркерів гіпоксії та ангіогенезу

Бадзюх Сергій¹, Петренко Олег¹, Безродний Борис¹, Тихомиров Артем²¹Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Київ, Україна²Інститут біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України, Київ, Україна

Address for correspondence:

Badziukh Sergiy

E-mail: serhiybadzyuh@ukr.net

Анотація: хронічні діабетичні рани є ускладненням перебігу цукрового діабету, які розвиваються внаслідок токсичної дії гіперглікемії, що призводить до порушення обмінних процесів із розвитком імуносупресії, ангіопатій, нейропатій та остеоартропатії. Накопичено значний об'єм експериментальних даних, які свідчать, що участь системи плазміноген-плазміну у загоєнні ран полягає не лише в очищенні ран від фібринових згустків, але й у тонкому регулюванні активності клітин, які забезпечують адекватний перебіг усіх стадій загоєння. Дану роботу було проведено з метою вивчення впливу аутологічного плазміногену на швидкість загоєння хронічних ран у пацієнтів із синдромом діабетичної стопи. В дослідженні брали участь 45 пацієнтів з гнійно-некротичною формою діабетичної стопи. Порівнювали ефективність місцевого застосування стандартних лікарських засобів з аплікаціями аутологічного плазміногену. Визначали площу рани один раз на дві доби, до повного загоєння. Для вивчення молекулярних механізмів впливу плазміногену на процес загоєння ран визначали рівень маркерних протеїнів ключових фізіологічних процесів, асоційованих з загоєнням, а саме, гіпоксії та ангіогенезу. Оцінювали рівні білкових регуляторів ангіогенезу (фактор росту ендотеліальних клітин (VEGF), гіпоксія-індуцибельний фактор-1α (HIF-1α) та ангіостатини) у шкірній тканині ран на початку та в кінці лікування аутологічним плазміногеном у пацієнтів із хронічними діабетичними ранами, що мали нейропатичну форму діабетичної стопи. Рівні VEGF, HIF-1α та ангіостатинів визначали за допомогою вестерн-блоттингу. Нами встановлено, що ранова тканина у пацієнтів із хронічними діабетичними ранами до початку лікування характеризується зниженим рівнем VEGF, що являє нездатність даних ран до регенерації. Разом з тим, визначається підвищений рівень HIF-1α та ангіостатинів. Після проведення лікування за допомогою аплікацій аутологічного плазміногену відмічено достовірне збільшення експресії VEGF на тлі прогресивного зниження активності HIF-1α та ангіостатинів. Отримані результати вказують на те, що підвищена продукція ангіогенних інгібіторів може протидіяти ангіогенезу та сприяти невдалому загоєнню хронічної рани. Застосування аплікацій плазміногену зменшує рівень ангіостатинів в біоптатах ран, що дозволило підвищити рівень проангіогенних факторів. Лікування плазміногеном продемонструвало покращення стану ранової поверхні та перехід загоєння у проліферативну фазу за рахунок ініціації запального процесу в ранах. Результати планіметричного вимірювання

площі рани вказують на зменшення часу необхідного для повного загоєння рани у 5 разів в групі, яка отримувала аплікації плазміногену, в порівнянні з цим параметром у групі пацієнтів, які отримували стандартну терапію.

Ключові слова: цукровий діабет, хронічні виразки шкіри, плазміноген, гіпоксія-індукований фактор-1 α (HIF-1 α), фактор росту ендотелію судин (VEGF), ангіостатини.

Вступ

Цукровий діабет займає третє місце у світовій структурі захворюваності поступаючись за поширеністю серцево-судинним захворюванням та онкологічним хворобам. Поширеність захворювання на цукровий діабет постійно зростає і кількість хворих подвоюється кожні 15 років. Масові скринінгові дослідження вказують на те, що у більшості розвинених країн людей, страждаючих на важкі форми цукрового діабету, від 2 до 4% населення. 422 мільйони людей хворіють на цукровий діабет у всьому світі та 1,5 мільйона смертей щороку пов'язані з цим захворюванням. Передбачається, що до 2030 року кількість хворих на цукровий діабет зросте до 600 млн. Більше 1 млн 400 тисяч осіб в Україні зареєстровано, хворих на діабет (Jeffcoate WJ, et al., 2016). Діабетична стопа (ДС) – Захворювання стопи людини з наявним або раніше діагностованим цукровим діабетом, яке включає одне або більше з перерахованого: периферична нейропатія, захворювання периферичних артерій, інфекція, виразка(и), нейроостеоартропатія, гангрена або ампутація. (IWGDF 2023 update). ДС ускладнює перебіг захворювання майже у 25% пацієнтів з цукровим діабетом. Гангрена нижніх кінцівок у цих хворих виникає у 20 разів частіше, ніж у загальній популяції, що спричиняє 84% від усіх випадків ампутацій (Vas PRJ. et al., 2019). ДС становить одну з найбільш тяжких медико-соціальних проблем сучасності та найбільш часто призводить до госпіталізації та інвалідності пацієнтів з цією хворобою. Зважаючи на складність лікування та відносно високу вартість лікарських засобів, що, втім, не гарантує повного одужання і часто супроводжується розвитком побічних ефектів, пошук нових ефективних засобів патогенетичної терапії хронічних ран на сьогодні не втрачає своєї актуальності.

Загоєння ран є складним біологічним процесом, який складається з декількох стадій (гемостаз, запалення, міграція/проліферація клітин, ремоделювання), чітко скоординованих у просторі та часі. На відміну від гострих ран, загоєння хронічних дефектів шкіри часто гальмується на стадії запалення (Sanderson-Smith ML, De Oliveira DM, Ranson M, McArthur JD., 2012). Основними факторами, які спричиняють хронізацію загоєння є порушення хемотаксису клітин та фагоцитозу, підвищене утворення вільних радикалів, порушення синтезу колагену, дисбаланс цитокінів, дефіцит факторів росту, підсилення апоптозу та некротичної загибелі клітин в ушкодженій тканині, зниження їхнього проліферативного потенціалу. Хронічні рани також характеризуються низькою інтенсивністю реепітелізації, що виникає внаслідок зниження швидкості міграції і проліферації кератиноцитів.

Як відомо, протеази відіграють ключову роль у перебігу кожної фази загоєння, беручи участь у деградації екстрацелюлярного матриксу (ЕЦМ), забезпечуючи ремоделювання тканин, а також регулюючи міграцію та проліферацію клітин, які залучені до реалізації запальних процесів й реепітелізації. Порушення активаторно-інгібіторного балансу протеолітичних систем є драматичною подією на шляху до хронічного перебігу репаративних процесів (Brubaker AL, Rendon JL, Ramirez L, Choudhry MA, Kovacs EJ. 2013) Ключовим протеїном, що координує молекулярно-клітинні процеси за загоєння ран, є плазміноген (Pg) – глікопротеїн з молекулярною масою 92 кДа, який синтезується у печінці та циркулює у крові у концентрації 1.8 – 2.2 μ M. Pg є каталітично неактивним зимогеном плазміну (Pm) – центральної протеази фібринолітичної системи (Stoscheck C.M., 1990).

На сьогодні накопичено значний об'єм експериментальних даних, які свідчать, що

участь P_g/P_m у загоєнні ран полягає не лише в очищенні ран від фібринових згустків, але й у тонкому регулюванні активності клітин, які забезпечують адекватний перебіг усіх стадій загоєння. Крім виконання фібринолітичної функції в гемостазі, система P_g/P_m бере участь у реалізації процесів, які лежать в основі репарації тканин, залучаючись до ремоделювання тканин, регулювання міграції клітин та апоптозу, ангиогенезу, ініціації та резолуції запалення (Tykhomyrov AA, Yusova EI, Diordieva SI, Corsa VV, Grinenko TV. 2013). Встановлено, що P_g доставляється до місця пошкодження запальними клітинами ще на початкових етапах загоєння, де він бере участь в активації факторів росту, матриксних металопротеїназ (ММР), забезпечує міграцію кератиноцитів, моноцитів/макрофагів, функціонує як самостійна сигнальна молекула через активацію низки клітинних рецепторів (Arcondéguy T, Lacazette E, Millevoi S, Prats H, Touriol C. 2013. Keragala CB, Medcalf RL. 2021). Завдяки низці плейотропних ефектів, які проявляє P_g у регулюванні процесів загоєння, у роботі (Shibuya M. 2008) він отримав назву «головний регулятор загоєння ран».

Згідно з даними експериментів, проведених на лабораторних тваринах, локальне застосування або системне введення P_g значно пришвидшує загоєння ран різної етіології. Зокрема, Shen та ін. показали, що введення P_g мишам з опіками шкіри пришвидшує загоєння у тварин за гострого ушкодження та значно покращує репаративні процеси у хронічних ранах за експериментальної гіперглікемії. В іншій роботі (Fallah M. et al., 2020) встановлено, що локальна аплікація P_g мишам з ранами шкіри, спричиненими радіацією, прискорює закриття ранових дефектів та зменшує ризик утворення фіброзного рубця. Авторами доведено, що терапевтичні ефекти цього протеїну реалізуються через модулювання транскриптому та репрограмування експресії низки генів, що відповідають за перебіг запальних процесів, розвиток фіброзу та стан метаболічних процесів, нормалізуючи їх. Попри широку доказову базу стосовно позитивних ранозагоювальних ефектів P_g, продемонстрованих на різних експериментальних моделях, наразі

не існує даних щодо застосування цього протеїну плазми крові у клінічних цілях для лікування хронічних ран, зокрема, у пацієнтів з цукровим діабетом.

Мета

Метою представленої роботи було визначити ефективність локального застосування аутологічного P_g на швидкість загоєння хронічних ран шкіри пацієнтів із ДС на фоні цукрового діабету II типу. Для дослідження можливих молекулярних механізмів дії P_g було поставлено за завдання оцінити його вплив на рівень маркерних протеїнів ключових фізіологічних процесів, асоційованих із загоєнням, а саме, гіпоксії та ангиогенезу.

Матеріали і методи

В дослідженні брали участь 45 пацієнтів із хронічними ранами на тлі цукрового діабету (24 чоловіки, 21 жінка), які знаходились на амбулаторному лікуванні у ЦП МВС України. Вік пацієнтів становив від 48 до 81 років (середній вік 64,5 років). Усі пацієнти мали нейропатичну форму діабетичної стопи. У 36 хворих рани носили хронічний характер після перенесеного оперативного втручання, у 9 пацієнтів рани появились самостійно внаслідок недотримання правил догляду за ногами. Розміри ран коливались від 3 до 12 см². Рівень глікемії становив на початку експерименту $10 \pm 0,2$ ммоль/л, наприкінці експерименту – $7 \pm 0,5$ ммоль/л. В дослідження включали пацієнтів після нормалізації рівня глікемії, для виключення токсичної дії глюкози на тканини. Усі пацієнти мали хронічні рани (не загоювались протягом 6 тижнів з моменту виникнення) та згідно класифікації PEDIS мали параметри P₂ED₂I₂S₁. Пацієнтів було розділено на 2 групи, Основна (20 хворих) та контрольна – 25 хворих. За віком, статтю, наявною супутньою патологією групи були репрезентативні.

Місцеву обробку шкірних ран пацієнтам обох груп призначали згідно зі стандартними протоколами, які передбачали застосування антисептичних засобів (хлоргексидин 0,05%, повідон-йод, декасан), водорозчинних мазей (левомеколь, офлокаїн), протеолітичних засобів: ферменти при гнійних ранах (трипсин, хімотрипсин), стимулятори регенерації (метилурацил), гідроколоїдні та сорбуючі пов'язки

(Хартман гідрокол, Хартман тендер вед, Мепілекс Аг). Протягом усього періоду лікування всі хворі отримували цукрознижувальні препарати. В досліджуваній групі (І група) додатково до стандартної обробки рани місцево наносили аутологічний Рg на ділянку поранення в дозі 1,0 мг/мл стерильного забуференого фізіологічного розчину кожні 2 дні протягом 20 днів (загалом 10 аплікацій). Усі пацієнти підписували згоду на проведенне лікування.

Нативну форму Рg (Glu-Pg) одержували зі свіжої цитратної плазми крові донорів (пацієнти з цукровим діабетом з дослідної групи) методом афінної хроматографії на Lys-сефарозі (GE Healthcare, Amersham, Велика Британія) за присутності інгібітора серинових протеїназ апротиніну (10 мг/мл) за Lijpen з мінорними модифікаціями. Чистоту одержаних препаратів Рg оцінювали за допомогою денатуруючого гель-електрофорезу в 10% поліакриламідному гелі (SDS-PAGE). Результати гель-електрофорезу свідчать, що препарати Glu-Pg, ізольованого з плазми крові донорів, були електрофоретично гомогенними (ступінь чистоти 99%). Перед використанням препарати Рg перевіряли на наявність спонтанної амідолітичної активності за допомогою фотометричного методу з використанням специфічного хромогенного субстрату плазміну S2251 та брали до роботи лише ті, які не проявляли спонтанної активності. Препарати протеїну концентрували, стерилізували ультрафільтрацією та зберігали за -20°C до використання.

Отриманий Рg розводили у стерильному фізіологічному розчині до концентрації 1 мг/мл та виконували аплікації стерильними серветками до ранової поверхні. Проводили курс 10 аплікацій 1 раз на 2 доби протягом 20 діб.

Визначення площі рани являється об'єктивним способом оцінки перебігу ранового процесу, що дозволяє провести порівняльний аналіз ефективності лікування. В дослідженні використовували програму Imito Wound 2.0.0.17 (розробник компанія ImitoAG Германія, <https://imito.io/en/imitowound>) на програмному забезпеченні системи Android. Imito Wound - медичний додаток, який вимірює пло-

щу шкірних вогнищ, новоутворень, або виразок будь якої форми без додаткових інструментів. Також програма дозволяє виконувати збереження і аналіз динаміки росту або загоєння. Планіметричні вимірювання проводили один раз на три доби в процесі лікування.

Для вимірювання площі рани фотографували разом з лінійкою. Щоб отримати точні дані, лінійку розміщували на одному рівні з об'єктом та проводили калібрування, після чого краї рани обводились за допомогою курсора. Програма Imito Wound проводить автоматичний підрахунок пікселів обведених фігур і розрахунок площі об'єкта що вимірюється по пропорції.

Дослідження вмісту біомаркерів проводили до проведення лікування Рg та на 18-у добу з початку експериментального лікування. Біоптати тканини з ранового ложа (100-150 мг) подрібнювали у скрапленому нітрогені та гомогенізували у 50 мМ трис-НСl буфері (рН 7,4), який містив 0,15 М NaCl, 0,1% SDS, 1,0% Triton X-100 та коктейль інгібіторів протеаз та фосфатаз (Pierce™ Protease and Phosphatase Inhibitor, ThermoScientific, США). Співвідношення тканина/буфер було 1/5 (m/v). Після гомогенізації екстракти тканин додатково обробляли ультразвуком за допомогою ультразвукового дезінтегратора Sartorius (Labsonic® M, Göttingen, ФРН) та центрифугували за 16 тис. г при 4°C . Вміст загального протеїну в супернатантах визначали спектрофотометрично (Melincovici C.S., et al. 2017). Зразки розводили в електрофоретичному буфері Леммлі в співвідношенні 1/1, прогрівали на хітері до 90°C протягом 5 хв. та зберігали за -20°C до аналізу.

Визначення рівнів маркерних протеїнів (фактор, що індукується гіпоксією – HIF-1 α , фактор росту ендотеліальних клітин судин – VEGF та ангіостатини – AS) проводили +вестерн-блот аналізом так, як описано раніше. Після проведення електрофоретичного розділення за допомогою SDS-PAGE протеїни з гелю переносили на нітроцелюлозну мембрану шляхом електроблоту. Для імунохімічної детекції протеїнів маркерів використовували наступні первинні антитіла: кролячі anti-HIF-1 α (Sigma Aldrich, США, no. HPA001275), ми-

шачі anti-VEGF (Invitrogen, США, no. MA5-12184), кролячі anti-AS (отримано, як описано раніше (Kuttikrishnan S, et all. 2017)). Як маркер адекватності нанесення загального протеїну використовувався тубулін (щурячі anti-tubulin YL1/2; Abcam, США). У роботі використовували наступні вторинні анти-видові антитіла, кон'юговані з пероксидазою хрому: anti-rabbit IgG, Abcam, США, ab6721; anti-mouse IgG, Abcam, США, ab197767; anti-rat IgG, Abcam, США, ab97057). Імунореактивні зони візуалізували за допомогою методу підсиленої хемілюмінесценції (ECL), використовуючи 0,25 М розчин люмінолу, 0,09 М розчин кумарової кислоти у 0,1 М трис-НСІ буфері (рН 8,5), що містив 0,0035% H_2O_2 як субстрат пероксидази, авторадіографією на рентгенівських плівках. Молекулярну масу протеїнів у зразках визначали, порівнюючи їхню міграцію з розташуванням на нітроцелюлозній мембрані забарвлених маркерів Page Ruler™ Plus Prestained Protein Ladder (Fermentas, Литва, кат. № 26619) у діапазоні 10-230 кДа. Напівкількісний аналіз отриманих результатів проводили за допомогою денситометрії забарвлених імунореактивних зон, використовуючи програмне забезпечення TotalLab (TL120, Nonlinear Inc, США). Вміст цільового протеїну виражали в умовних одиницях оптичної густини імунозабарвлення, віднесеної до густини поліпептидної зони тубуліну.

Для аналізу даних вестерн-блотів використовувався *U*-критерій Манна-Уїтні для оцінки відмінностей між середніми параметрами. Усі змінні були виражені як середнє \pm стандартна похибка середнього (SEM). Різниця між середніми вважалася статистично достовірною при $P < 0,05$. Для виконання всіх статистичних розрахунків використовувалося програмне забезпечення «OriginPro» (основна версія 9.0 SR2 Pro English).

Результати та обговорення

Хронічні ранові дефекти у пацієнтів з нейропатичною формою діабетичної стопи у пацієнтів основної групи були пов'язані із перенесеними попередніми оперативними втручаннями (ампутація пальців, розкриття гнійних процесів на кінцівці – 16 пацієнтів). У 4 пацієнтів рани утворились внаслідок не-

дотримання правил догляду за ногами та порушення біомеханіки стопи, які проявлялись обмеженням рухомості та деформації суглобів плоскостопією. Локалізація ран відповідала зонам максимального навантаження, переважно на підошовній поверхні. Клінічно рани характеризувались наявністю в'ялої, блідої грануляційної тканини, відсутністю перифокального запалення, помірною ексудацією та вогнищевими некрозами. Ранова поверхня була вкрита фібринозним нальотом. Крайова епітелізація була незначною та мала синюшній колір (Рис. 1, 0 доба). Як правило, пацієнти скарж на болі не виказували. На момент госпіталізації больовий синдром у хворих склав у середньому $2,43 \pm 0,12$ бали. Меншу виразність больового синдрому у пацієнтів можна пояснити відсутністю гострого запального процесу та тривалим перебігом ран, що в певній мірі впливає на формування болю. Після другої аплікації стан ранової поверхні та клінічні прояви зазнавали певних змін. У пацієнтів появились больові відчуття в ділянці ранової поверхні пекучого характеру. Протягом наступних трьох діб больовий синдром становив у середньому $4,83 \pm 0,2$ бали. У подальшому, починаючи з 8-ї доби лікування, пацієнти на болі не скаржились. Після третьої аплікації об'єктивно було відзначено наявну перифокальну гіперемію та набряк. Ранова поверхня набула червоного кольору із вираженою ексудацією. Оточуючі тканини були гарячі на дотик. У трьох пацієнтів було зазначено петехіальні висипи на шкірі навколо рани. Починаючи з 6-ї доби лікування стан пацієнтів покращувався. Набряки та гіперемія зменшувались, рани очищались від фібринового нальоту, ступень ексудації зменшувалась. Пацієнти зауважували на відсутність больового синдрому та в подальшому переносили аплікації безсимптомно (Рис. 1, 3-8 доба). На 14-у добу лікування аплікаціями аутологічного плазмінотену рани очищались (рис. 1, 14 доба). Слід зазначити повну відсутність фібрину та появу грануляційної тканини, яка була червоного кольору, дрібнозерниста. Ексудація скудна. Вміст серозного кольору, без запаху. На 18-ту добу відмічали появу крайової епітелізації та ретракцію площі рани. Ранова



0 доба



3 доба



8 доба



14 доба



20 доба

Рис. 1. Типова клінічна картина загоєння хронічної виразки стопи пацієнта з цукровим діабетом за застосування локальної аплікації аутологічного плазміногену

поверхня була чиста, вкрита грануляційною тканиною. Грануляції мали «здоровий» вигляд, були червоними та рихлими. На 20 добу розміри ран зменшувались, мала місце епітелізація ранової поверхні, яка покривала 75% грануляційної тканини. По краям формувалась ніжна рубцева тканина.

Згідно з усередненими даними планіметрії ранової поверхні, представленими на рис. 2, локальне застосування плазміногену сприяло закриттю рани у 5 разів швидше у порівнянні з цим параметром у групі порівняння (24 ± 4 та 120 ± 17 доби відповідно, P < 0,01).

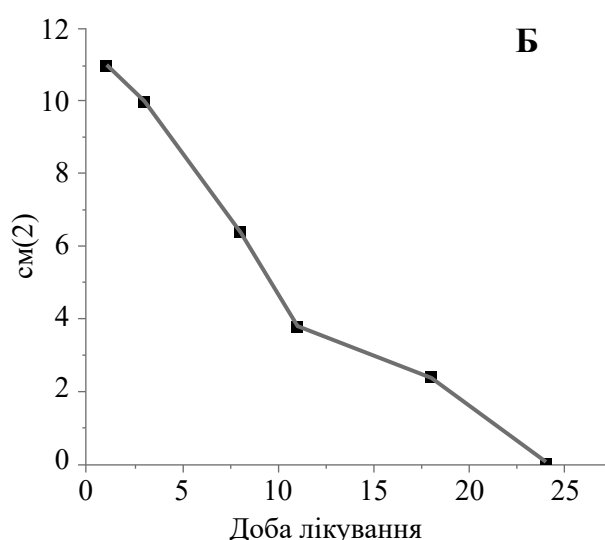
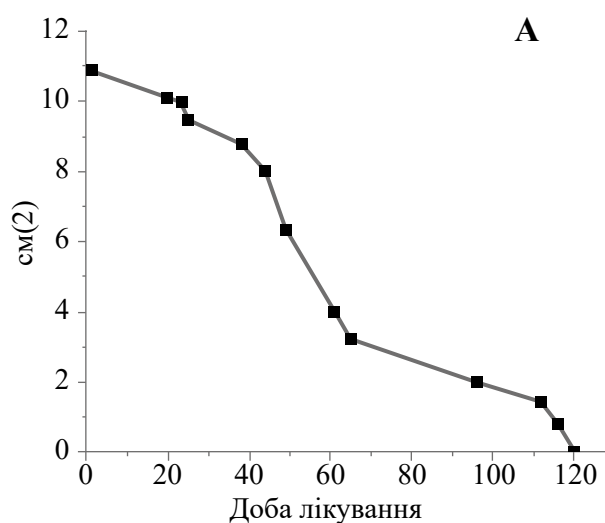


Рис. 2. Усереднені результати планіметричного вимірювання площі хронічних ран у пацієнтів контрольної групи (А) та пацієнтів за застосування локальної аплікації аутологічного плазміногену (Б).

За допомогою вестерн блоту було проведено кількісний аналіз біохімічних параметрів у біоптатах шкіри, відібраних з ранової поверхні пацієнтів до початку спостереження (0 доба) та на 18-у добу лікування з використанням аутологічного плазміногену. Додаткове до стандартного протоколу лікування хронічних ран зовнішнє застосування плазміногену призвело до статистично достовірного зменшення рівня HIF-1 α у 6,3 рази у порівнянні з цим показником до початку лікування ($P < 0,01$) (рис. 3).

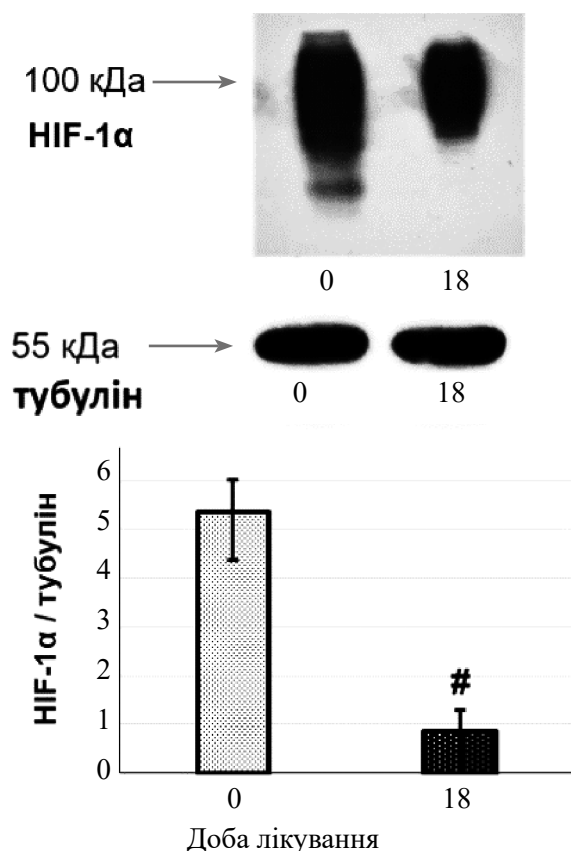


Рис. 3. Репрезентативна блотограма HIF-1 α у біоптатах хронічних ран та результати денситометричного аналізу (# - $P < 0,01$, U-тест Манна-Уїтні, $n = 20$)

На 18-у добу було показано достовірне збільшення рівня ростового фактора VEGF у 1,9 рази ($P < 0,05$) у порівнянні з його вмістом у рановій тканині до лікування (Рис. 4). Рівень ізоформ ангіостатинів, антагоністів VEGF, зменшився у середньому у 2,5 рази ($P < 0,05$) після застосування плазміногену в лікуванні трофічних виразок шкіри у порівнянні з відповідною величиною (рис. 4).

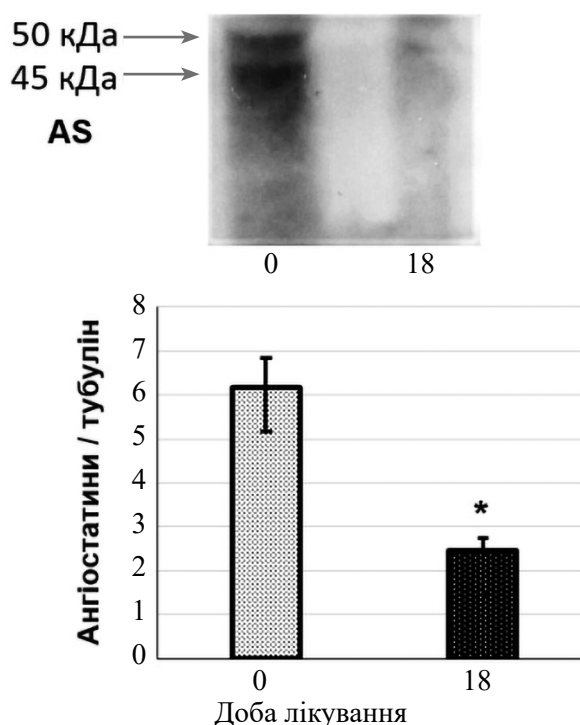


Рис. 4. Репрезентативна блотограма ангіостатинів (AS) у біоптатах хронічних ран та результати денситометричного аналізу (* - $P < 0,01$, U-тест Манна-Уїтні, $n = 20$)

Отримані результати імунохімічного аналізу біомаркерів свідчать, що плазміноген сприяє зменшенню ступеня гіпоксії в ушкодженій тканині та підсилює проангіогенне сигналювання (Diaz-Gonzalez JA, Russell J, Rouzaut A, Gil-Bazo I, Montuenga L.2005; Li L, Madu CO, Lu A, Lu Y. 2010; O'Reilly MS.1997.).

Ріст нових кровоносних судин, що забезпечує транспорт кисню є основою багатьох фізіологічних та патологічних процесів. Загоєння ран супроводжується активним ростом судин. Як відомо, головним регулятором ангіогенезу є вивільнення ангіогенних факторів, під дією яких відбувається активація ендотеліоцитів та міграція за межі базальної мембрани із формуванням гілок основних судин. Ріст нових судин детерміновано балансом між стимуляторами та інгібіторами (Keragala CB, Medcalf RL.2021). Значну роль в регуляції ангіогенезу відіграє фактор росту ендотелія судин VEGF (Vascular endothelial growth factor) та його рецептори. VEGF – потенційний мітоген для епітеліальних клітин судин, для мікро та макроvasкулярних клітин кровеносних та лімфатичних

судин. Він впливає на проникність судин, є потужним ангіогенним білком та приймає участь у процесах неоваскуляризації у патологічних станах (Arcondéguy T, Lacazette E, Millevoi S, Prats H, Touriol C. 2013). Враховуючи той факт, що VEGF – це стрес-індукований білок, його регуляція порівнюється з іншими киснево- та глюкозорегулюємими білками; тому фізіологічний та ростовий ангіогенез слід розглядати як адаптивну відповідь на дефіцит кисню. У нашому дослідженні було встановлено, що на початку лікування рівень VEGF був виражений слабо та росту нових судин відмічено не було. Перетворення плазміногену на активну протеазу забезпечує очищення рани від фібрину, нейтрофілів, а також призводить до активації факторів росту та MMP, ремоделювання і формування нової сполучної тканини та судин (Shibuya M.2008). Слід зазначити, що згідно результатів досліджень (Brubaker AL, Rendon JL, Ramirez L, Choudhry MA, Kovacs EJ. 2013), у хронічних ранах активується інгібітор активатора плазміногену 1-го типу (plasminogen activator inhibitor, PAI1), який є важливим компонентом системи гемостазу та пригнічує дію активаторів плазміногену (Kolosovych, I.V., & Hanol, I.V. 2022). Під дією зовнішнього плазміногену даний фактор інактивується, що призводить до загоєння ран. Механізм даного процесу реалізується через активацію VEGF-індукованого ангіогенезу, опосередкованого фібробластами.

Ангіостатини (AS^o) – протеолітичні кринглівмісні фрагменти важкого ланцюга (Pg/Pm), які утворюються у міжклітинному матриксі та на поверхні клітин за участі матриксних металопротеїназ, катепсинів, еластази нейтрофілів та внаслідок аутопротеолізу Pm. Реалізація біологічної активності AS^o відбувається завдяки їх здатності специфічно пригнічувати проліферацію та міграцію ендотеліоцитів, індукувати апоптоз цих клітин та інгібувати синтез ендотеліального фактора росту (VEGF) (Cao Y., Xue L. 2004; Wahl M.L., Kenan D.J., Gonzalez-Gronow M, Pizzo S.V.2005.; Aulakh GK, Balachandran Y, Liu L, Singh B. 2014). В досліджуваних зразках діабетичних ран було відмічено значну активність AS, яка достовірно знижувалась під дією плазміногену у 2,5 рази ($p < 0,05$) (Рис. 5).

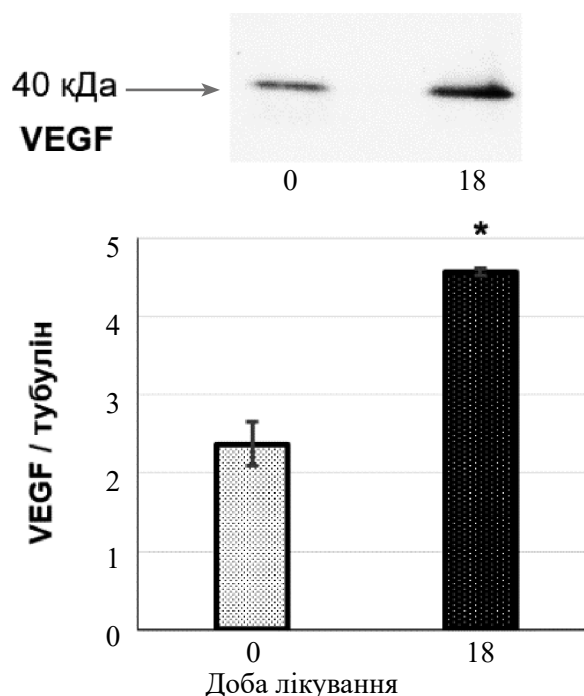


Рис. 5. Репрезентативна блотограма VEGF у біоптатах хронічних ран та результати денситометричного аналізу (* - $P < 0,01$, U-тест Манна-Уїтні, $n = 20$)

Таким чином, біохімічне дослідження тканин діабетичних ран засвідчило низьку проліферативну здатність тканин до регенерації. На це вказують низький рівень проангіогенних факторів (VEGF), з високою експресією HIF-1 та AS факторів (Rashid M, et all. 2021). В той же час, застосування аплікацій автологічного плазміногену дозволило реалізувати запальні процеси у хронічних ранах за рахунок активації прозапальних цитокінів, які дозволяють розірвати «порочне коло» хронічного запалення та перейти до наступної фази загоєння ран.

Висновки

В даному дослідженні нами показано, що місцеве застосування Pg, отриманого з плазми, має виражений сприятливий ефект у сприянні загоєнню виразки стопи у пацієнтів з діабетом. Pg може прискорити швидкість загоєння ран шляхом запобігання шкірної гіпоксії та посилення ангіогенної відповіді в тканині ранової області. Застосування аплікацій автологічного Pg дозволяє зменшити активність ангіостатинів, що дозволило підвищити рівень проангіогенних факторів. Місцеві добавки Pg представляють собою багатообіцяючу

стратегію для розробки нових терапевтичних підходів, які покращують загоєння ран у пацієнтів з діабетом, тоді як необхідні подальші тестування P_g для розробки засобів лікування дефектів шкіри іншого патогенезу.

Фінансування

Дослідження проведено за власні кошти

Конфлікт інтересів

Конфлікт інтересів відсутній

Згода на публікацію

Згода на публікацію отримано від усіх співавторів

ORCID ID та внесок авторів

[0000-0002-3175-1208](https://orcid.org/0000-0002-3175-1208) (A, C, D) Sergiy Badziukh

[0000-0002-4024-5438](https://orcid.org/0000-0002-4024-5438) (E, F) Oleg Petrenko

[0000-0002-7115-5339](https://orcid.org/0000-0002-7115-5339) (B, E) Boris Bezrodnyi

[0000-0003-2063-4636](https://orcid.org/0000-0003-2063-4636) (A, C, D) Artem

Tykhomyrov

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

- Aurandéguy T, Lacazette E, Millevoi S, Prats H, Touriol C. VEGF-A mRNA
Aulakh GK, Balachandran Y, Liu L, Singh B. Angiostatin inhibits activation and migration of neutrophils. *Cell Tissue Res.* 2014 Feb;355(2):375-96.
- Brubaker AL, Rendon JL, Ramirez L, Choudhry MA, Kovacs EJ. Reduced
Cao Y, Xue L. Angiostatin. *Semin Thromb Hemost.* 2004 Feb;30(1):83-93. complications in acute pancreatitis. *Fiziol. Zh.*, 2022; 68(1),56-61. <https://doi.org/10.15407/fz68.01.056>
- Diaz-Gonzalez JA, Russell J, Rouzaut A, Gil-Bazo I, Montuenga L. Targeting
Fallah M, Viklund E, Bäckman A, Brodén J, Lundskog B, Johansson M, Blomquist M, Wilczynska M, Ny T. Plasminogen is a master regulator and a potential drug candidate for the healing of radiation wounds. *Cell Death Dis.* 2020 Mar 23;11(3):201.
hypoxia and angiogenesis through HIF-1 α inhibition. *Cancer Biol Ther.* 2005 Oct;4(10):1055-62.
- International Working Group on the Diabetic F, the European Wound Management A. Reporting standards of studies and papers on the prevention and management of foot ulcers in diabetes: required details and markers of good quality. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016. 4(9):781-788.
- Jaap J. van Netten, Sicco A. Bus, Jan Apelqvist, Pam Chen, Vivienne Chuter, Robert Fritridge, Frances Game, Robert J. Hinchliffe, Peter A. Lazzarini, Joseph Mills ... See all authors Definitions and criteria for diabetes-related foot disease (IWGDF 2023 update)15 May 2023 <https://doi.org/10.1002/dmrr.3654>
- Jeffcoate WJ, Bus SA, Game FL, Hinchliffe RJ, Price PE, Schaper NC,
Keragala CB, Medcalf RL. Plasminogen: an enigmatic zymogen. *Blood.* 2021 May 27;137(21):2881-2889.
- Kolosovych, I.V., & Hanol, I.V. Hemocoagulation factors of hemorrhagic
Kuttikrishnan S, Tsakou M, Alali FQ, Dermime S, Mohammad RM, Uddin S.
Li L, Madu CO, Lu A, Lu Y. HIF-1 α Promotes A Hypoxia-Independent Cell
Melincovici CS, Boşca AB, Şuşman S, Mărginean M, Mişu C, Istrate M,
Migration. *Open Biol J.* 2010 Jan 1;3:8-14.
- Moldovan IM, Roman AL, Mişu CM. Vascular endothelial growth factor (VEGF) - key factor in normal and pathological angiogenesis. *Rom J Morphol Embryol.* 2018;59(2):455-467. neutrophil chemotaxis and infiltration contributes to delayed resolution of cutaneous wound infection with advanced age. *J Immunol.* 2013; 190(4): 1746-1757.
- O'Reilly MS. Angiostatin: an endogenous inhibitor of angiogenesis and of tumor growth. *EXS.* 1997;79:273-94. PMID: 9002223. processing, stability and translation: a paradigm for intricate regulation of gene expression at the post-transcriptional level. *Nucleic Acids Res.* 2013 Sep;41(17):7997-8010.
- Rashid M, Zadeh LR, Baradaran B, Molavi O, Ghesmati Z, Sabzichi M, Ramezani F. Up-down regulation of HIF-1 α in cancer progression. *Gene.* 2021 Sep 25;798.
- Sanderson-Smith ML, De Oliveira DM, Ranson M, McArthur JD. Bacterial plasminogen receptors: mediators of a multifaceted relationship. *J Biomed Biotechnol.* 2012
- Shibuya M. Vascular endothelial growth factor-dependent and -independent regulation of angiogenesis. *BMB Rep.* 2008 Apr 30;41(4):278-86.
- Stoscheck CM. Quantitation of protein. *Methods Enzymol.* 1990; 182: 50-68.
- Tykhomyrov AA, Yusova EI, Diordieva SI, Corsa VV, Grinenko TV. Production and characteristics of antibodies against K1-3 fragment of human plasminogen. *Biotechnol Acta.* 2013; 6(1): 86-96.
- Vas PRJ, Rayman GA, Dhatariya K, Hartemann A, Driver VR, Piaggese A, Londahl M, Apelqvist J, Attinger C, Game F, International Working Group on the Diabetic F. Effectiveness of interventions to enhance healing of chronic ulcers of the foot in diabetes: a systematic review. *Diabetes/Metabolism Research Reviews* 2019. In Press

Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Signaling in Tumour Vascularization: Potential and Challenges. *Curr Vasc Pharmacol.* 2017;15(4):339-351.

Wahl ML, Kenan DJ, Gonzalez-Gronow M, Pizzo SV. Angiostatin's molecular mechanism: aspects of specificity and regulation elucidated. *J Cell Biochem.* 2005 Oct 1;96(2):242-61.

The effect of autologous plasminogen on the rate of healing of chronic skin ulcers in patients with diabetes mellitus and the level of proteins - markers of hypoxia and angiogenesis

Badziukh Sergiy¹, Petrenko Oleg¹, Bezrodnyi Boris¹, Tykhomyrov Artem²

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

²Palladin Institute of Biochemistry, National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Address for correspondence:

Badziukh Sergiy

E-mail: serhiybadzyuh@ukr.net

Abstract: *chronic diabetic wounds are a complication of diabetes mellitus that develop as a result of the toxic effects of hyperglycemia, which leads to metabolic disorders with the development of immunosuppression, angiopathy, and neuropathy. A considerable amount of experimental data has been accumulated, which indicates that the participation of the plasminogen-plasmin system in wound healing is not only to clear wounds of fibrin clots, but also to fine-tune the activity of cells that ensure an adequate course of all stages of healing. This study was conducted to investigate the effect of autologous plasminogen on the rate of chronic wound healing in patients with diabetic foot syndrome. The study involved 45 patients with purulent necrotic form of diabetic foot. The efficacy of topical application of standard medications was compared with the application of autologous plasminogen. The wound area was measured once every two days until complete healing. To study the molecular mechanisms of plasminogen effect on wound healing, the level of marker proteins of key physiological processes associated with healing, namely hypoxia and angiogenesis, was determined. The levels of protein regulators of angiogenesis (vascular endothelial cell growth factor (VEGF), hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α) and angiostatins) in the skin tissue of wounds at the beginning and end of treatment with autologous plasminogen in patients with chronic diabetic wounds with neuropathic diabetic foot were evaluated. The levels of VEGF, HIF-1 α and angiostatins were determined by Western blotting. We have found that wound tissue in patients with chronic diabetic wounds before treatment is characterized by a reduced level of VEGF, which represents the inability of these wounds to regenerate. At the same time, an increased level of HIF-1 α and angiostatins is detected. After treatment with autologous plasminogen applications, a significant increase in VEGF expression was observed against the background of a progressive decrease in HIF-1 α and angiostatin activity. The results indicate that increased production of angiogenic inhibitors may counteract angiogenesis and contribute to the failure of chronic wound healing. The use of plasminogen applications reduces the level of angiostatins in wound biopsies, which allowed to increase the level of proangiogenic factors. Treatment with plasminogen demonstrated an improvement in the condition of the wound surface and the transition of healing to the proliferative phase due to the initiation of the inflammatory process in wounds. The results of planimetric measurement of the wound area indicate a 5-fold reduction in the time required for complete wound healing in the group receiving plasminogen applications compared to this parameter in the comparison group.*

Keywords: [diabetes mellitus](#), [skin](#), [plasminogen](#), [vascular endothelial growth factor \(VEGF\)](#), [angiostatins](#).



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

This article is an **open access** article distributed under the terms

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

UDC: 616.441-006.6:616.428]-073.386.84
[https://doi.org/10.32345/USMYJ.3\(141\).2023.148-154](https://doi.org/10.32345/USMYJ.3(141).2023.148-154)

Received: July 04, 2023
Accepted: September 06, 2023

Ultrasound and Doppler Diagnostic Capabilities of Lymph Nodes in Thyroid Cancer

Kulyk Viktoriia¹, Prykhodko Yevhenii², Antoniv Vasyi³

¹ 3rd year student of the 1st Medical faculty, Bogomolets National Medical University.

² 6th year student of the Faculty for Training of Doctors for the Armed Forces of Ukraine, Bogomolets National Medical University.

³ Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at the Department of General Surgery N 2, Bogomolets National Medical University.

Adress for correspondence:

Kulyk Viktoriia

E-mail: kulik06vika07@gmail.com

Abstract: nodular lesions, autoimmune thyroiditis and neoplastic processes are the leading diseases of the thyroid gland (TG), when it is characterized by the cervical lymph nodes (LN) enlargement. They can undergo macro- and microscopic changes due to inflammatory processes of bacterial or viral origin, benign and malignant lesions of the neck, head and mediastinum. Doppler ultrasonography (US) plays a significant role among the new methods of screening for altered LN and differential diagnosis of pathological processes. The aim of this work is to determine the prospects for the use of LN lesions' ultrasound diagnostics in inflammatory and oncological processes of the TG. Ultrasound diagnostics was performed to determine Doppler signs (EDV, PSV, RI) and changes in neck LN in 175 patients with and without TG pathologies. According to the results of histopathology, the patients were divided into 4 groups: 46 healthy patients without any thyroid pathology, 44 patients with inflammatory thyroid diseases, 42 patients with thyroid cancer but without metastatic LN involvement, 43 patients with metastatic LN involvement – Thyroid cancer. B-mode ultrasound diagnostic data demonstrated positive complementation with echostructural signs and changes in vascularization. It manifested in a wide range of velocities and atypical angioarchitectonics. 13 (31%) patients had increased vascularization with PSV – 23-45 cm/s, EDV – 14- 8 cm/s, RI – 0.32-0.46. It shows the progression of proliferative processes without necrotic changes in the hilus and its periphery. In 18 (43%) patients dynamic Doppler observation indicated the appearance of accelerated blood flow and an atypical vascular concentration outside nodular capsules. It is an indicator of the cancer spread. Color Doppler mapping and energy Doppler coding of cervical metastases are important diagnostic techniques, that qualitatively and quantitatively complements and details B-mode ultrasound diagnosis.

Keywords: [thyroid neoplasms](#), [thyroiditis](#), [lymph nodes](#), [doppler ultrasonography](#), [metastase](#).

Introduction

Thyroid diseases have become very common in recent years. Nodular malformations, autoimmune thyroiditis and benign or malignant tumours are the leading ones. According to WHO in 2020 the worldwide incidence of thyroid cancer was 10.1 per 100,000 women and 3.1 per 100,000 men (Pizzato, M. et al., 2022). From data of the cancer registry of Ukraine, 2,900 new cases of thyroid cancer were diagnosed in 2021, which is 13.1% more than in 2020. Primary pathologies were detected in 2361 women (81.4%) and in 539 men (18.6%) (Fedorenko Z. et al., 2023). Papillary (75-80%), follicular (10-20%), medullary (3-5%) and anaplastic (1-2%) forms are the most common among malignant thyroid tumours (Riccardo A. A. et al., 2023).

A rational combination of instrumental methods, cytological diagnostics, studies of tumor markers and radioisotope methods allow us to increase the diagnostic efficiency of thyroid pathologies and to provide a detailed examination with the main focus on all adjacent anatomical structures.

In TG disorders, the lymphatic system of the neck can respond by LN enlargement, changing their morphology and in the processes of interacting with adjacent anatomical structures. It is important, that the LN can undergo macro- and microscopic changes due to any inflammatory processes of bacterial or viral origin, benign and malignant lesions of the neck, head, mediastinum, including the TG (Li F. et al., 2020; Bourcier, S. et al., 2023). Screening of pathologically changed nodes is performed by a combination of clinical, ultrasound, morphological, cytological methods, a fine-needle biopsy with ultrasound control, lymph scanning, and computer tomography (Huang, J. et al., 2023). Their verification frequency is from 72 to 98%.

The paratracheal and vascular (jugular) collectors of LN are the most often firstly affected ones with metastases. It is VI, II, III and IV levels according to the classification developed by the Academy's Committee for Head and Neck Surgery and Oncology (1991) (Robbins K. T. et al., 1991). The localization, size, shape, level of echogenicity, the presence of micro- or macrocalcifications in LN, the ability to accumulate iodine 131 are the leading factors in a differential diagnosis (Sande, C. M. et al., 2023). Ultrasound of neck

anatomical structures is a new common method for the qualitative diagnosis (Seifert, P. Et al., 2023; Spaletta, G. Et al., 2023). The quality of primary information depends on the diagnostic capability of an ultrasound equipment, therefore, methods of colour flow mapping, colour doppler velocity, and colour doppler energy additionally examine small vessels in portal of LN and their parenchymal branches, invisible to Ultrasound examination in B-mode. The use of virtual three-dimensional EDK 3D PowerAngio angiography and pulsed Doppler US provide angioarchitectonics data of the lymphatic system and supplement it with quantitative indicators of blood rapid movement in vessels and vessel resistivity.

Aim

To determine the prospects of LN lesions' ultrasound diagnostics in inflammatory and oncological processes of the TG.

Materials and methods

The study was conducted in 175 patients, who were examined or treated at the Department of Endocrine Surgery of Kyiv City Clinical Hospital №3 and at the Surgical Department of Kyivmiskbud Hospital during 2017-2022. Patients aged 18-75 with suspected thyroid pathology were the main selection criterium for the study.

Primary scanning in B-modes using 12.5 MHz linear sensors in longitudinal, oblique and transverse projections was performed for all patients [7]. The structure, size, echogenicity of the tissue, contours, the presence or absence of formations, the nature of the location of vessels in the parenchyma were evaluated [8], [9]. The state of blood flow of regional LN, carotid collector along the vascular bundle, paratracheal, submandibular and periclavicular groups of LN were evaluated in pathological areas, in particular, in the centre and on the periphery.

The following regular examinations on ultrasound scanners HDI 5000 and HDI 3000 (ATL-Philips, USA) with linear broadband sensors L12-5 MHz and Aloka 1700 made it possible to obtain echograms of the LN with the display of color flow mapping, color doppler energy, echograms of three-dimensional virtual angiography. The blood flow spectrogram determined peak systolic velocity (PSV), end-diastolic velocity (EDV), and resistance index (RI).

All patients were divided into 4 groups for further data analysis according to the ultrasound and Doppler diagnostics, fine-needle biopsy and postoperative pathohistological findings:

1) «Control» (healthy patients without pathology of the thyroid gland, ENT organs) – 46;

2) «Experimental 1» (patients with inflammatory diseases of the thyroid gland) – 44;

3) «Experimental 2» (patients with thyroid cancer without metastases to regional lymph nodes) – 42;

4) «Experimental 3» (patients with thyroid cancer and metastases to regional lymph nodes) – 43.

The size of LN, their localization, EDV, PSV, RI were compared to identify LN lesions in inflammatory thyroid diseases and thyroid cancer metastases patterns. Statistical analysis was performed with IBM SPSS Statistics Base (version 22). Parametric and non-parametric methods were used.

Results

The initial examination of the control group (46 patients) on the ultrasound image showed unchanged multiple oval formations of 4-5 mm diameters. They had smooth clear contours, reduced echogenicity with differentiation of the cortical and central parts of the node. Blood circulation was weakly expressed and limited to the area of the node's hilus or was not determined at all. The average values of indicators in this group were: peak systolic velocity (PSV) – 20-65 cm/s (the norm is 20-65 cm/s), end-diastolic velocity (EDV) – 8 ± 3.7 cm/s (the norm is 5-35 cm/s) and the resistance index (RI) is 0.38-0.85 (the norm is 0.38-0.85).

Ultrasound Doppler examination in the group of patients with inflammatory processes of TG (experimental group №1) revealed numerous signs in LN. In 25 (57%) patients LN had shapes ranging from round one 7 mm in diameter to ovoid – 8-9 mm. Their number and location varied: in 21 (48%) patients the submaxillary area was the most common localization; in 14 (32%) cases the location of some single 2-3 LN was determined along the carotid vascular bundle; 9 (20%) patients had single or aggregated LN in all parts of the neck. According to Doppler characteristics active blood flow in the hilus of nodes was established in 35 (80%) of the examined with peak systolic

velocity (PSV) of 15,1-25,1 cm/s, end-diastolic velocity (EDV) of 5,7-11,7 cm/s and resistance index (RI) – 0.43-0.53. In 9 (20%) patients with lymphadenopathy, it was not possible to establish the quantitative characteristics of the blood flow, only monochromatic pixels of the blood flow were recorded. The average values for indicators in this group were: peak systolic velocity (PSV) – 20 ± 5.1 cm/s, end-diastolic velocity (EDV) – 8 ± 3.7 cm/s and resistance index (RI) – 0.48 ± 0.05 .

42 patients were clinically diagnosed with thyroid cancer with enlarged LN in research group №2. In 23 (55%) patients the B-mode ultrasound picture of the initial metastatic impression of LN is represented by a single or clearly separated formations paratracheally or along the vascular bundle. They are increased in size up to 2 cm in diameter, have a clear equal contour, hyper- and hypoechoic structure. In 9 (21%) the lymphatic collector consists of LN of different sizes. It is located on the back surface of the vascular carotid bundle and spreads behind the sternum and trachea. LN lose the sharpness of their edges. The echostructure may contain small liquid hydrophilic inclusions or microcalcifications with an indistinct ultrasound shadow. The high-risk group includes 4 (10%) patients with metastatic LN. They have signs of invasion or incomplete tumour removal and completed treatment course with radioactive iodine 131. In these cases, LN lose ultrasound and Doppler architecture, while Doppler characteristics don't have a quantitative limit of values, so they become uninformative. The average values for indicators in this group were: peak systolic velocity (PSV) – 22 ± 4.8 cm/s, end-diastolic velocity (EDV) – 10 ± 3.6 cm/s and resistance index (RI) – 0.43 ± 0.04 .

The Doppler image of metastatically affected LN in patients of study group №3 complements the B-mode with echostructural signs and changes in vascularization with a wide range of speeds and atypical angioarchitectonics. The average values for indicators in this group were: PSV – 26 ± 6.3 cm/s, EDV – 14 ± 4.2 cm/s and RI – 0.32 ± 0.06 . Increased vascularization indicates the progression of proliferative processes without necrotic changes in the hilus and periphery of the capsule. The drop in RI values to 0.30 and

less in the absence of tissue decay occurs due to increased blood circulation and the appearance of arteriovenous shunts. Only in 2 (5%) patients it became possible to determine RI in the region of the hilus. This indicator was 0.51 ± 0.05 . Dynamic observation of 18 (42%) patients shows the appearance of accelerated blood flow and atypical concentration of vessels outside the nodular capsule which indicate the spread of cancer. In LN and their conglomerates 9 (21%) persons have no qualitative and quantitative characteristics of blood flow. This is a sign of destructive changes and calcinosis.

According to the results of the statistical analysis it was established, that a statistically significant difference between the changes in the size of LN compared to the control group was only in the «Experimental № 3» group (patients with thyroid cancer and metastasis to LN) ($P < 0.05$). The round or ovoid shape of nodes was associated with inflammatory diseases of the TG. Nodes with a wavy contour prevailed in the group with thyroid cancer without signs of metastasis.

LN took the form of conglomerates in the group of patients with thyroid cancer and metastatic lesions.

For the group of patients with inflammatory diseases of the TG, the predominant location of the affected nodes was the carotid vascular bundle. In patients with thyroid cancer without lesions of the TG, the predominant localization was the vascular carotid and paratracheal nodes. In patients with metastasis to the TG, parathyroid fatty tissue was added.

During the analysis of PSV, it was established, that there was no statistically significant difference in the first and second experimental groups compared to the control group ($P = 0.612$ and $P = 0.221$), and the changes in PSV in the third experimental group acquired a statistically significant difference and amounted to $26 \pm 6,3$ cm/s ($P < 0.05$).

EDV analysis showed no statistically significant difference in the first and second experimental groups compared to the control one ($P = 0.819$ and $P = 0.183$), but the changes in the EDV of the third experimental group acquired a statistically

Tab. 1. Characteristics of lymphadenopathy

Group	Control group	Experimental 1	Experimental 2	Experimental 3
Number of people in the group	46	44	42	43
Size of lymph nodes*	$5 \pm 1,3$ mm	$8 \pm 1,5$ mm $P = 0,568^*$	$8 \pm 1,6$ mm $P = 0,127^*$	$19 \pm 5,8$ mm $P < 0,058^*$
Form*	Round	Round/oval	Oval	Oval/Conglomerate
Contour	Equal	Equal	Equal	Wavy
Localization	Single nodes	Submandibular nodes/ Carotid bundle	Submandibular nodes/ Carotid bundle	Vascular carotid bundle + paratracheal + parathyroid
The presence of micro- and macrocalcifications	–	–	–	+
The nature of the echo	Hypo- and isoechoic	Hypo- and isoechoic	Hypo- and hyperechoic	Hyperechoic
PSV	20-65 cm/s	$20 \pm 5,1$ cm/s $P = 0,612^*$	$22 \pm 4,8$ cm/s $P = 0,221^*$	$26 \pm 6,3$ cm/s $P < 0,05^*$
EDV	$8 \pm 3,7$ cm/s	$8 \pm 3,7$ cm/s $P = 0,819^*$	$10 \pm 3,6$ cm/s $P = 0,183^*$	$14 \pm 4,2$ cm/s $P < 0,05^*$
RI	0,38-0,85	$0,48 \pm 0,05$ $P = 0,438^*$	$0,43 \pm 0,04$ $P = 0,177^*$	$0,32 \pm 0,06$ $P = 0,05^*$

* comparison with the control group

significant difference and amounted to 14 ± 4 , 2 cm/s ($P < 0.05$).

When analyzing RI, it was established, that there was no statistically significant difference in the first and second experimental groups compared to the control one ($P = 0.438$ and $P = 0.177$). In the third experimental group RI changes acquired a statistically significant difference and amounted to 0.32 ± 0.06 ($P = 0.05$).

Discussion

According to the obtained results, the diagnostic value of ultrasound diagnostics and dopplerometric examination of LN lesions in TG inflammatory diseases does not have a statistically significant difference in comparison with healthy patients. This may be due to the absence of reactive changes in LN during inflammatory diseases.

Echographic and dopplerometric symptoms of oncological thyroid processes occurred only in the group of patients with metastases in the cervical LN. In the group of patients without metastases, there was no statistically significant difference in the size, PSV, EDV, RI compared to healthy patients. There is a tendency to changes in shape and localization of LN during oncological processes in the TG. In the group of patients with metastases of thyroid cancer in the LN of the neck, a statistically significant difference in size, PSV, EDV, RI was noted ($P < 0.05$) in comparison with the control group. There is a tendency to changes in contour to a wavy one, the appearance of accumulations of LN in the form of a conglomerate chain. It was established that the paratracheal, parathyroid group and nodes located along the vascular carotid bundle were more often exposed to the pathological process.

The additional presence of hyperechoic foci of calcification within the nodule significantly increases the likelihood of cancer by nearly threefold for microcalcifications and twofold for gross calcifications. Microcalcifications have a specificity ranging from 44% to 95% for thyroid cancer, especially associated with papillary thyroid cancer. However, the sensitivity of microcalcifications is low (from 26% to 59%). Gross macrocalcifications are not specific for

a malignant tumour – they more often occur in multinodular goitre.

Conclusions

Color Doppler mapping and energy Doppler coding of metastatic LN in the neck is an important diagnostic technique, that qualitatively and quantitatively complements and details B-mode ultrasound diagnosis.

The dynamics of ultrasound Doppler allows to assess the degree of spread and the effectiveness of previous treatment. The topographical and anatomical comparison of the metastatic focus and adjacent anatomical structures contributes to the development of correct tactics in further referrals for surgical treatment.

Ultrasound Doppler is a highly specific and sensitive method for non-invasive diagnosis of pathological conditions of the lymphatic system, including metastatic lesions, which should be implemented during dispensary examination at the early stages of thyroid cancer.

Financing

This study did not receive external funding.

Conflict of interests

There are no conflicts of interest.

Consent to publication

The authors certify that they have obtained all appropriate patient consent forms.

ORCID ID and author contribution

[0009-0002-1728-6335](https://orcid.org/0009-0002-1728-6335) (B, C, D) Viktoriia Kulyk

[0000-0002-2391-1531](https://orcid.org/0000-0002-2391-1531) (B, C, D) Yevhenii Prykhodko

[0000-0001-6053-8097](https://orcid.org/0000-0001-6053-8097) (A, E, F) Vasyl Antoniv

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

- (N.d.). Retrieved from http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_24/PDF_E/58-59-schz.pdf
- Bourcier, S., Coutrot, M., Ferré, A., Van Grunderbeeck, N., Charpentier, J., Hraiech, S., Azoulay, E., Nseir, S., Aissaoui, N., Messika, J., Fillatre, P., Persichini, R., Carreira, S., Lautrette, A., Delmas, C., Terzi, N., Mégarbane, B., Lascarrou, J. B., Razazi, K., Repessé, X., ... Schmidt, M. (2023). Critically ill severe hypothyroidism: a retrospective multicenter cohort study. *Annals of intensive care*, 13(1), 15. <https://doi.org/10.1186/s13613-023-01112-1>
- Elsevier. (n.d.). Retrieved from <https://www.elsevier.com/journals/european-journal-of-surgical-oncology/0748-7983/guide-for-authors>
- Gong, H., Chen, J., Chen, G., Li, H., Li, G., & Chen, F. (2023). Thyroid region prior guided attention for ultrasound segmentation of thyroid nodules. *Computers in biology and medicine*, 155, 106389. <https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2022.106389>
- Huang, J., & Zhao, J. (2023). Quantitative Diagnosis Progress of Ultrasound Imaging Technology in Thyroid Diffuse Diseases. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, 13(4), 700. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13040700>
- Lee, M. K., Na, D. G., Joo, L., Lee, J. Y., Ha, E. J., Kim, J. H., Jung, S. L., & Baek, J. H. (2023). Standardized Imaging and Reporting for Thyroid Ultrasound: Korean Society of Thyroid Radiology Consensus Statement and Recommendation. *Korean journal of radiology*, 24(1), 22–30. <https://doi.org/10.3348/kjr.2022.0894>
- Li, F., Pan, D., He, Y., Wu, Y., Peng, J., Li, J., Wang, Y., Yang, H., & Chen, J. (2020). Using ultrasound features and radiomics analysis to predict lymph node metastasis in patients with thyroid cancer. *BMC surgery*, 20(1), 315. <https://doi.org/10.1186/s12893-020-00974-7>
- Negro, R., & Greco, G. (2023). Patients undergoing endocrine consultation and first diagnosis of nodular disease: Indications of thyroid ultrasound and completeness of ultrasound reports. *Endocrine*, 80(3), 600–605. <https://doi.org/10.1007/s12020-023-03301-1>
- Pizzato, M., Li, M., Vignat, J., Laversanne, M., Singh, D., La Vecchia, C., & Vaccarella, S. (2022). The epidemiological landscape of thyroid cancer worldwide: GLOBOCAN estimates for incidence and mortality rates in 2020. *The lancet. Diabetes & endocrinology*, 10(4), 264–272. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00035-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00035-3)
- Robbins, K. T., Medina, J. E., Wolfe, G. T., Levine, P. A., Sessions, R. B., & Pruet, C. W. (1991). Standardizing neck dissection terminology. Official report of the Academy's Committee for Head and Neck Surgery and Oncology. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*, 117(6), 601–605. <https://doi.org/10.1001/archotol.1991.01870180037007>
- Sande, C. M., Tondi Resta, I., & Livolsi, V. A. (2023). The Thyroid Pathologist Meets Therapeutic Pharmacology. *Endocrine pathology*, 34(1), 48–56. <https://doi.org/10.1007/s12022-023-09749-1>
- Seifert, P., Ullrich, S. L., Kühnel, C., Gühne, F., Drescher, R., Winkens, T., & Freesmeyer, M. (2023). Optimization of Thyroid Volume Determination by Stitched 3D-Ultrasound Data Sets in Patients with Structural Thyroid Disease. *Biomedicines*, 11(2), 381. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11020381>
- Spaletta, G., Sofroniou, M., Barbaro, F., di Conza, G., Mosca, S., & Toni, R. (2023). A Computational Template for Three-Dimensional Modeling of the Vascular Scaffold of the Human Thyroid Gland. *Tissue engineering. Part A*, 29(1-2), 47–57. <https://doi.org/10.1089/ten.TEA.2022.0148>

Ультразвукові та доплерографічні можливості діагностики лімфатичних вузлів при раку щитоподібної залози

Кулик Вікторія¹, Приходько Євгеній², Антонів Василь³

¹ Студентка 3 курсу 1 медичного факультету Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна

² Студент 6 курсу Факультету підготовки лікарів Збройних Сил України Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна

³ Кандидат медичних наук, доцент кафедри Загальної хірургії №2 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна

Adress for correspondence:

Kulyk Viktoriia

E-mail: kulik06vika07@gmail.com

Анотація: вузлові ураження, аутоімунний тиреоїдит та пухлинні процеси є провідними серед захворювань щитоподібної залози (ЩЗ), які характеризуються збільшенням шийних лімфатичних вузлів (ЛВ). Лімфатичні вузли можуть зазнавати макро- і мікроскопічних змін внаслідок запальних процесів бактеріального або вірусного походження, доброякісних і злоякісних уражень шийї, голови та середостіння. Серед нових методів скринінгу змінених ЛВ та диференціальної діагностики патологічних процесів значну роль відіграє доплерографія (УЗД). Метою роботи є визначення перспектив використання ультразвукової діагностики уражень ЛН при запальних та онкологічних процесах ЩЗ. Проведено ультразвукову діагностику з визначенням доплерівських ознак (EDV, PSV, RI) та змін ЛШ шийї у 175 пацієнтів з патологією ЩЗ та без неї. За результатами патогістологічного заключення пацієнтів було розподілено на 4 групи: 46 здорових пацієнтів без патології ЩЗ, 44 пацієнти із запальними захворюваннями ЩЗ, 42 пацієнти з раком ЩЗ без метастатичного ураження ЛН, 43 пацієнти з метастатичним ураженням ЛВ – рак ЩЗ. Дані ультразвукової діагностики в режимі В продемонстрували позитивну комплементацію з ехоструктурними ознаками та змінами васкуляризації. Проявляється у широкому діапазоні швидкостей і атиповій ангіоархітектоніці. У 13 (31%) хворих була підвищена васкуляризація з PSV – 23-45 см/с, EDV – 14-8 см/с, RI – 0,32-0,46. Показано прогресування проліферативних процесів без некротичних змін у воротах та їх периферії. У 18 (43%) хворих при динамічному доплерометрії спостерігалася поява прискореного кровотоку та атипової судинної концентрації поза капсулами вузликів. Це показник поширення раку. Кольорове доплерівське картування та енергетичне доплерівське кодування метастазів шийки матки є важливими діагностичними методами, які якісно та кількісно доповнюють і деталізують ультразвукову діагностику в В-режимі.

Ключові слова: пухлини щитовидної залози, тиреоїдит, лімфатичні вузли, доплерографія, метастаз.



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

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

UDC: 616.914-053.4-071

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.3\(141\).2023.155-159](https://doi.org/10.32345/USMYJ.3(141).2023.155-159)

Received: March 23, 2023

Accepted: July 25, 2023

A clinical case of erythema multiforme associated with HSV 1/2 in a child

Frych Sophia¹, Kys Maryna¹, Korbut Oksana²

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

²Department of Pediatric Infectious Diseases. National Medical University, Kyiv, Ukraine

Address for correspondence:

Frych Sophia

E-mail: frych.sophia@gmail.com

Abstract: *this research examines a clinical case of erythema multiforme in a 5-year-old child, which was triggered by HSV-1. Clinically, the child presented with a fever of 37.5–38.0°C, itching, and a papular-vesicular rash with ring-shaped hyperemia around the vesicles on the face, trunk, limbs, and edema. Instrumental and laboratory investigations did not reveal any abnormalities. The blood serum analysis detected positive Ab IgG HSV1/2 (qualitative method) with a value of 24.7 S/CO and a dubious result for Ab IgM HSV 1/2, indicating the presence of a herpes infection. Considering the clinical, laboratory, and instrumental findings, a differential diagnosis was required to distinguish between erythema multiforme triggered by HSV-1 and chickenpox in order to prescribe the appropriate treatment and prevent complications.*

Keywords: [chickenpox](#), [differential diagnosis](#), [erythema multiforme](#), [herpesvirus infection](#), [rash](#).

Introduction

Erythema Multiforme is an acute condition characterized by vesicular, bullous, erythematous, and urticarial eruptions on the skin and mucous membranes. The causes of this condition are diverse, and the generally accepted hypothesis regarding its pathogenesis is a hypersensitivity reaction of an immediate type, which can be induced by infectious agents, medications, and other allergens (Chernyshova L.I., Volokha A.P., Bondarenko A.V. et al., 2021, p.1072). HSV-1 and HSV-2 hold one of the leading positions among potential infectious agents of erythema multiforme. Erythema Multiforme may be one of the rare forms of simple herpes.

Aim

To analyze a clinical case of erythema multiforme associated with HSV-1/2 in a 5-year-

old child and to perform a differential diagnosis between the rash associated with erythema multiforme triggered by HSV-1 and the rash associated with chickenpox.

Clinical case description

On October 4, 2022, a 5-year-old child was admitted to the infectious disease department with complaints of fever, swelling of the face, lower limbs, and genitals, and a rash all over the body. The child's medical history includes previous episodes of herpes labialis in both the child and the mother, while the allergological history is unremarkable. The disease started with an increase in body temperature to 37.5–38.0°C, followed by the onset of skin itching after 2 days. Within a few days, a papular-vesicular rash with areas of ring-shaped hyperemia around the vesicles appeared on the face, trunk, and limbs. Swelling worsened in

parallel with the development of the rash. Due to the progression of clinical symptoms, the patient was hospitalized on the 10th day of the illness. The child was treated symptomatically before admission to the hospital. Upon admission, the body temperature was 37.4°C, the heart rate was 90 beats per minute, and the respiratory rate was 20 breaths per minute. Swelling was observed on the face, lower limbs, and genital areas. At the time of examination, the papulovesicular rash with polymorphism and circular erythema around the vesicles had already transformed into a rash all over the body with crusts and areas of clearing, bordered by circular hyperemia (Fig.1).

Small lymph nodes were palpable in the cervical, submandibular, and occipital regions. No abnormalities were detected during internal organ examinations. Laboratory test results show neutrophilia, while the results of biochemical blood analysis and urinalysis are normal. The blood serum



Fig. 1. Photo of the rash at the time of the child's hospitalization

test detected positive Ab IgG HSV1/2 (qualitative method) with a value of 24.7 S/CO (negative when < 0.9, dubious when 0.9-1.1, and positive when > 1.1), and a dubious result for Ab IgM HSV 1/2 and a negative result for Ab IgM VZV and Ab IgG VZV. The Polymerase Chain Reaction (PCR) tests for VZV DNA and HSV-1/2 DNA in the blood also yielded negative results. These results indicate the presence of a herpes infection in the patient caused by HSV-1/2. Ultrasound examination results reveal hepatomegaly, heterogeneity of the hepatic parenchyma, and an increased vascular pattern. Before the laboratory test results were available, considering the patient's complaints of elevated body temperature, swelling, rash all over the body with itching, as well as objective signs of general intoxication syndrome, swelling of the face, lower limbs, and genitals, and a pronounced papular-vesicular rash with areas of ring-shaped hyperemia on the skin of the face, trunk, and limbs, a preliminary diagnosis of chickenpox, erythema multiforme? was made.

After conducting laboratory and instrumental investigations and based on a differential diagnosis, the diagnosis of erythema multiforme associated with HSV-1/2 was established. The treatment plan involved symptomatic management following the protocol used for varicella-zoster virus (VZV) infection, which included antipyretics for temperatures above 38.0°C, skincare, and detoxification therapy. After establishing the final diagnosis, loratadine and dexamethasone were prescribed at a dose of 1.5 mg/kg based on prednisolone for a course of 5 days, taking into account the patient's complaints and condition (severe skin itching and edema in various locations). Antiviral therapy was not prescribed due to the absence of HSV-1 replication at the time of hospitalization (negative results of PCR testing for HSV-1/2 DNA in the blood). During the course of treatment, the patient's overall condition improved, with the body temperature decreasing to 36.6°C and a reduction in skin symptoms. The rash progressed to the formation of crusts, which, after falling off, left behind hyperemic irregularly shaped patches with central clearing. No new rash elements appeared. Swelling on the face, limbs, and genital organs reduced and eventually disappeared. The child was discharged on October 11, 2022.

Tab. 1. Differential diagnosis between erythema multiforme associated with HSV-1 and chickenpox

Feature		Chickenpox	Erythema multiforme associated with HSV-1
Etiology		Varicella-zoster virus	Viruses (HSV ½ usually), bacteria, medications
Rash	dates of appearance	from the first day of the disease	gradually after a few days from the disease's beginning
	an increase in temperature correlates with the appearance of new elements of the rash	yes	no
	duration	5-7 days	10-14 days
	character	spotted-papular-vesicular, fake polymorphism	papular-vesicular rash with areas of annular hyperemia around the vesicles in the form of spots of irregular shape
	itching	Not always present	Characteristic symptom
	swelling of specific body part	Not always present	Characteristic symptom
	localization	face, trunk, limbs, mucose	face, trunk, limbs, palms
	crusts	3-5 days	10-12 days
Special markers		Ab IgM VZV Ab IgG VZV	Ab IgM HSV-1/2 Ab IgG HSV-1/2

Discussion

Erythema multiforme is a clinical condition characterized by a wide range of morphological lesions. In this clinical case, the preliminary clinical diagnosis was chickenpox (varicella), erythema multiforme? The characteristic features supporting both diagnoses included a general intoxication syndrome, fever elevation, and papulovesicular rash. The patient was admitted to the infectious diseases department on the 10th day of the illness due to worsening of the condition. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) therapy was administered during the pre-hospital stage. On the 10th day of illness, the patient was admitted to the infectious diseases department, where the objective examination revealed edema on the face, lower extremities, and genitalia. Upon studying the nature of the rash, crusts were found with areas of clearing surrounded by a circular erythema. Since the rash exhibited true polymorphism and showed incomplete resemblance to the classic manifestations of chickenpox (Fig. 2), there arose a need for differential diagnosis.



Fig. 2. Photo of the polymorphic rash on the child's hand skin upon admission

Table 1 presents the differential diagnosis of the rash in erythema multiforme associated with HSV-1/2 and the rash in chickenpox. According to the data in the table, it is crucial to focus on the onset of the rash. Chickenpox is characterized by dermal symptoms appearing from the first day of illness, while in erythema multiforme associated with HSV-1/2, the rash gradually appears over several days from the onset of the disease. Additionally, attention should be given to the duration of the rash. Chickenpox rash lasts for 5-7 days, while the rash in erythema multiforme associated with HSV-1/2 can persist for 10-14 days. Furthermore, the correlation between the fever spike and the appearance of new rash elements is a diagnostic criterion for chickenpox, which is not characteristic of erythema multiforme associated with HSV-1/2. Another important criterion for differential diagnosis is the character and localization of the rash. In chickenpox, the rash is localized on the trunk, face, mucous membranes, and limbs, presenting as a maculopapulovesicular rash with pseudo-polymorphism. In erythema multiforme associated with HSV-1/2, the rash is localized on the face, trunk, limbs, and palms, presenting as a papulovesicular rash with areas of circular erythema around the vesicles in the form of irregularly shaped spots. Additionally, the rash is accompanied by edema and itching, which are not characteristic of chickenpox. To confirm the diagnosis of erythema multiforme associated with HSV-1, laboratory investigations for VZV and HSV 1/2 markers were conducted. The presence of IgG antibodies and doubtful results for IgM antibodies to HSV 1/2, along with the absence of IgM and IgG antibodies to VZV, allowed for the exclusion of the diagnosis of chickenpox in the patient. Based on this clinical case, we conducted a differential diagnosis between chickenpox and

erythema multiforme associated with HSV-1/2. According to the studies (Rahi, I., 2017), there is molecular and immunological evidence suggesting that HSV can cause erythema multiforme through hypersensitivity, involving vasculitis and immune complex formation. Therefore, the analysis of specific HSV-1/2 and VZV markers is an important aspect of the differential diagnosis between chickenpox and erythema multiforme associated with herpes simplex virus.

Conclusion

The rarity of the pathology and the similarity of symptoms with chickenpox complicate the diagnosis of erythema multiforme. The awareness of physicians about the etiology, pathogenesis, and clinical characteristics of chickenpox and erythema multiforme associated with HSV-1/2 facilitates the differentiation between these two conditions.

Financing

This research didn't receive external funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no competing interests. Consent for the publication of this work was obtained from the legal representatives of the patient.

Consent to publication

Written informed consent was obtained from patient's parents for the use of research data and publication of this work.

ORCID ID and contributions of the authors.

[0000-0002-5170-5217](https://orcid.org/0000-0002-5170-5217) (A, B, D) Sophia Frych

[0000-0001-9321-3053](https://orcid.org/0000-0001-9321-3053) (A, B, D) Maryna Kys

[0000-0002-7654-6224](https://orcid.org/0000-0002-7654-6224) (B, E, F) Oksana Korbut

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

REFERENCES

- Chernyshova, L.I., Volokha, A.P., Bondarenko, A.V., et al. (2021). Infectious diseases in children: a textbook. Ed. by L.I. Chernyshova. 3rd ed., revised and expanded. Kyiv: VSV "Medicine," 1072p.
- Hashemi, D. A., Carlos, C., & Rosenbach, M. (2019). Herpes-Associated Erythema Multiforme. *JAMA dermatology*, 155(1), 108. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2018.3973>
- Ono, F., Sharma, B. K., Smith, C. C., Burnett, J. W., & Aurelian, L. (2005). CD34+ cells in the peripheral blood transport herpes simplex virus DNA fragments to the skin of patients with erythema multiforme (HAEM). *The Journal of investigative dermatology*, 124(6), 1215–1224. <https://doi.org/10.1111/j.0022-202X.2005.23712.x>

Puerta-Pena, M., & Velasco-Tamariz, V. (2021). Herpes-Associated Erythema Multiforme. The New England journal of medicine, 384(19), 1848. <https://doi.org/10.1056/NEJMicm2033090>

Rakhi I, Prabhu N.(2017). Etiopathogenesis of Erythema Multiforme - A Concise Review. Juniper Journals, 5(4): 555669. <https://doi.org/10.19080/ADON.2017.05.5555669>

Soares, A., & Sokumbi, O. (2021). Recent Updates in the Treatment of Erythema Multiforme. Medicina (Kaunas, Lithuania), 57(9), 921. <https://doi.org/10.3390/medicina57090921>

Sokumbi, O., & Wetter, D. A. (2012). Clinical features, diagnosis, and treatment of erythema multiforme: a review for the practicing dermatologist. International journal of dermatology, 51(8), 889–902. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2011.05348.x>

Traves, K. P., Love, G., & Studdiford, J. S. (2019). Erythema Multiforme: Recognition and Management. American family physician, 100(2), 82–88.

Vestergård Grejsen, D., & Henningsen, E. (2012). Recidiverende erythema multiforme udløst af herpes simplex-virus [Recurrent erythema multiforme triggered by herpes simplex virus]. Ugeskrift for laeger, 174(23), 1611–1612.

Клінічний випадок мультиформної еритеми асоційованої з HSV 1/2 у дитини

Фрич Софія¹, Кись Марин¹, Корбут Оксана²

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

²Кафедра дитячих інфекційних хвороб, Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, м.Київ, Україна

Address for correspondence:

Frych Sophia

E-mail: frych.sophia@gmail.com

Анотація: це дослідження присвячене клінічному випадку мультиформної еритеми викликаній HSV-1 у дитини 5 років. Клінічно у дитини спостерігали підвищення температури тіла до 37.5–38.0 С, свербіж, папульозно-везикульозний висип з ділянками кільцевидної гіперемії навколо везикул на шкірі обличчя, тулуба та кінцівок, набряки. Дані інструментальних та лабораторних досліджень не виявили відхилень від норми. У сироватці крові пацієнта виявлено позитивний результат для антитіл IgG HSV1/2 (якісний метод) зі значенням 24,7 S/CO, а також сумнівний результат для антитіл IgM HSV 1/2, що свідчить про наявність герпесвірусної інфекції. Враховуючи клінічні, лабораторні та інструментальні дані постала необхідність в диференційній діагностиці мультиформної еритеми, викликаній HSV-1 та вітряної віспи для правильного лікування захворювання та попередження розвитку ускладнень.

Ключові слова: висип, вітряна віспа, герпесвірусна інфекція, диференційний діагноз, мультиформна еритема.



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

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

PHARMACY, INDUSTRIAL PHARMACY /
ФАРМАЦІЯ, ПРОМИСЛОВА ФАРМАЦІЯ

UDC: 615.322.035:616-085-053.3

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.3\(141\).2023.160-166](https://doi.org/10.32345/USMYJ.3(141).2023.160-166)

Received: March 23, 2023

Accepted: July 25, 2023

**Management of the interactions' risks
when using phytomedicines in children**Temirova Olena¹, Tarverdieva Yana¹, Khaitovych Mykola¹,
Sova Volodymyr², Kyrylchuk Kateryna²¹Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy of Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine²National Children's Specialized Hospital «OKHMATDYT», Kyiv, Ukraine**Adress for correspondence:**

Temirova Olena

E-mail: lftsner@gmail.com

Abstract: phytomedicines play an essential role in the treatment of children's diseases. Means of plant origin have a better safety profile, and due to the content of biologically active substances, they affect various links of pathological processes. However, data on the safety and efficacy of phytomedicines in children are limited and mostly derived from studies in adults. In addition, there are risks of pharmacokinetic and pharmacodynamic drug interactions. This study aims to study the risks of interaction when using phytomedicines and drugs in children. 100 parents participated in the study, most of whom had 1 or 2 children. An analysis of the pharmacotherapy courses of 50 children was also done. It has been established that parents when choosing medicines for children, consider their origin. Thus, more than 70% of respondents consider phytomedicines to be safer for children and choose them for the treatment of acute respiratory viral infections (73%), diseases of the throat (64%), oral cavity (59%), disorders of the gastrointestinal tract (28%) and others. The phytomedicines of choice were: Chlorophyllip, Sinupret, Wormil Phyto, Proteflazid, Darsil, Cholelesan, etc., which 80% of respondents used in combination with other medicinal products and without a doctor's prescription (75% of respondents). It was revealed that 10% of respondents noted the appearance of undesirable reactions after using phytomedicines, in combination with other medicinal products in children, the manifestations of which were: allergic reactions, digestive disorders, headache/dizziness. Based on the results of the analysis of the pharmacotherapy courses, it was established that the children received an average of 5.8 ± 1.7 medicines. In particular, 28% received 2 or more phytomedicines. In more than 40% of children, the risks of pharmacokinetic interaction of phytomedicines with other medicinal products were revealed. Thus, 10% received herbal remedies based on St. John's wort, which is a CYP3A4 inducer and reduces the effectiveness of albendazole, omeprazole, pantoprazole, and levocetirizine. While more than 30% of children received products based on turmeric, silymarin, or grapefruit extract, which are strong CYP3A4 inhibitors. Risks of pharmacokinetic interaction at the stage of absorption (6% of children) were associated with the use of flax and plantain seeds. In 10% of children, the risk of pharmacodynamic interaction due to the use of thick eucalyptus leaf extract and an antiseptic agent was revealed. Therefore, when using phytomedicines in children, it is necessary to consider the risks of drug interactions. Phytomedicines can affect the phar-

macokinetics of other drugs and change the realization of the clinical effect. When choosing and using phytomedicines the interaction of the doctor-pharmacist-parent is essential.

Keywords: [Child](#), [Cytochrome P-450 Enzyme Inducers](#), [Cytochrome P-450 Enzyme Inhibitors](#), [Herb-Drug Interactions](#), [herbal medicine](#), [Parents](#)

Introduction

Solving the problem of rational, effective, and safe pharmacotherapy of diseases in children remains an urgent task of today's pharmacy and medicine. It is reported that the prevalence of children's diseases has increased by almost 40% in Ukraine over the past 20 years (Y.G. Antipkin, 2018). The frequency of diabetes, hypertension, and bronchial asthma among children is increasing, which requires new treatment regimens (Zelinska et al., 2021; Volosovets et al., 2020). However, pharmacotherapy in the pediatric population is still usually prescribed empirically on the basis of data obtained in adults. While the physical and physiological characteristics of children are significantly different from adults, which leads to significant differences in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs (Bilovol O.M., 2022).

In the treatment of children, phytomedicines are widely used. It is believed that phytomedicines have a number of advantages compared to synthetic drugs. Yes, they have a better safety profile, and due to the content of biologically active substances, they affect various links of pathological processes (Barkat et al., 2020). However, data on the safety and efficiency of phytomedicines in children are limited and mostly received from studies in adults (Polat & Gürol, 2021). In addition, there are risks of pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions when using phytomedicines with synthetic drugs (Suroowan & Mahomoodally, 2019; Chrubasik-Hausmann et al., 2018).

Aim

To study the risks of interaction when using phytomedicines and drugs in children.

Materials and methods

A questionnaire survey of parents (n = 100) was carried out regarding the features of choosing and using phytomedicine for children. The questionnaire was formulated in accordance with the methodological recommendations «Organization of sociological surveys of patients/their representatives and medical personnel in health care institu-

tions» and presented in the form of a Google form (Antomonov M.Yu., 2/2017). The characteristics of the respondents are given in Table 1.

The pharmacotherapy courses of 50 children aged from birth to 17 years (on average 9.2 ± 5.4 years) who consulted at the consultative and diagnostic polyclinic of the NHS «OKHMATDYT» and received phytomedicines were also analyzed. Skin diseases (acne, psoriasis, diaper dermatitis, etc.) were detected in 14 children, diseases of the gastrointestinal tract (constipation, chronic gastroduodenitis, functional dyspepsia, etc.) in 13, diseases of the genitourinary system (urolithiasis, vulvovaginitis, etc.) in 9 children, 8 children had parasitic infestation (ascariasis, giardiasis, etc.) and 6 had allergic diseases (hives, allergic rhinitis, conjunctivitis). The risk assessment of drug interactions was carried out using a database DrugBank Online (<https://go.drugbank.com/>).

Statistical processing of the results was carried out using the program «IBM SPSS Statistics Base version 22.0». The number of observations was analyzed (n), Pearson's chi-squared test (χ^2), and Z-test (Bonferroni correction). The results were considered statistically significant at $p < 0,05$.

Results

Based on the results of the questionnaire survey, it was established that more than 90% of

Table 1. Characteristics of the respondents' contingent (n=100)

Parameters	n (%)
Sex	
Women	78
Men	22
Quantity of children	
1	46
2	43
3	6
>3	5

respondents pay attention to their origin when choosing medicines for children. In particular, almost 70% of respondents believe that herbal remedies are safer for use in children and choose them for the treatment of acute respiratory viral infections (73%), diseases of the throat (64%), and oral cavity (59%), disorders of the gastrointestinal tract (28%), allergic diseases (15%). To the question: «Who recommended you phytomedicines for children»: almost 70% indicated that the doctor prescribed them, at the same time, 36% used the advice of relatives and acquaintances, 32% – Internet resources, 30% asked the recommendation at pharmacists (Fig. 1). In general, 75% of the respondents answered that they used phytomedicines for the treatment of children without a doctor’s prescription. Cases of the use of phytomedicines for children without the recommendation of a specialist (doctor/pharmacist) are evidence of irresponsible self-medication, which increases the risks of incorrect use, drug interactions, and, as a result, the appearance of unwanted reactions.

Forward it was investigated which phytomedicines are most often chosen by parents for the treatment of children. More than 60% of respondents used the herbal remedy Chlorophyllipt, which contains an extract of thick eucalyptus leaves and exhibits antiseptic, disinfectant, and anti-inflammatory properties. More than 50% of respondents chose phytomedicines based on echinacea and althea medicinal for children. Almost 55% used Sinupret – a complex herbal

remedy. While 42% chose Wormil Fito for the treatment of worm infestations in children. In addition, quite often respondents chose Proteflazid (24%), Darsil (17%), Cholelesan (17%), Gastritol, and valerian extract (14%).

It was found that 80% of respondents used phytomedicines for the treatment of their children in combination with other drugs (Fig. 2), which are: antitussives (75%), antipyretics (73%), antivirals (55%), anthelmintics (37%), antihistamines (25%), which increases the risk of drug interactions.

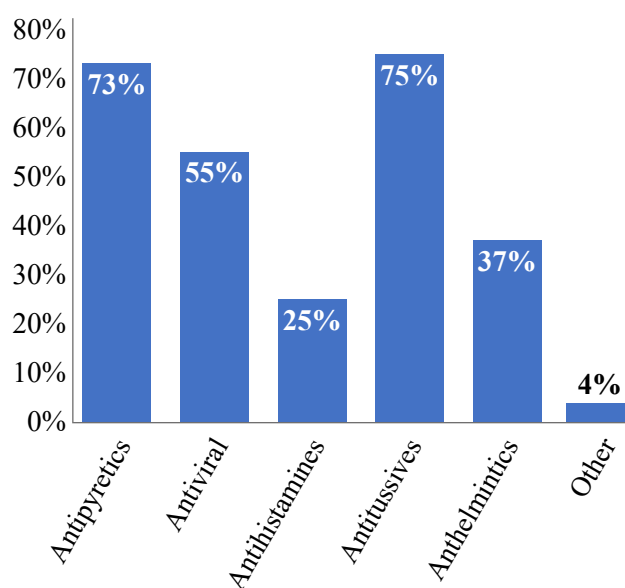


Fig. 2. Frequency of use of other drug groups when using phytomedicines in children

Note. The response rate is not 100%, as the respondents chose several answers

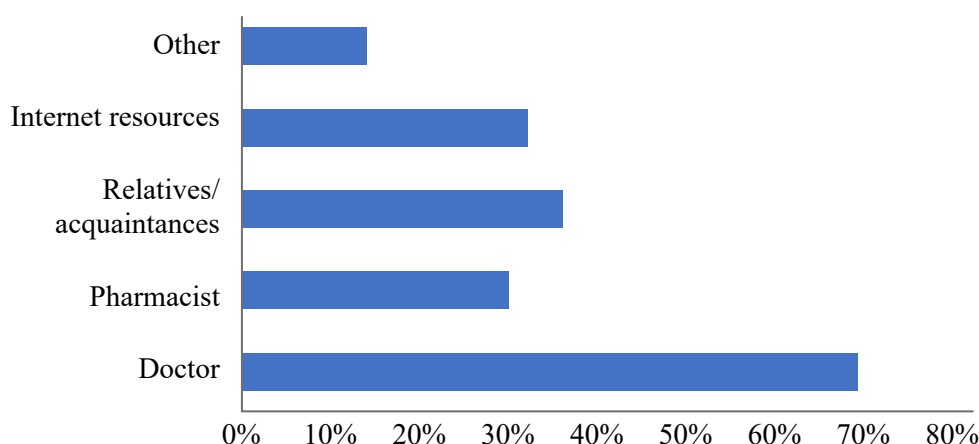


Fig. 1. Sources of information for making a decision on the use of phytomedicines in children

Note. The response rate is not 100%, as the respondents chose several answers.

According to the results of the survey, there is a high commitment of parents to the use of phytomedicines in children. Thus, almost 20% of the respondents rated the effectiveness of phytomedicines for use in children with 5 points out of 5 possible points, 50% – by 4 points. It is important to note that 10% of respondents observed the appearance of undesirable reactions after the use of phytomedicines, in combination with other drugs in children, which are: allergic reactions (6 cases), digestive disorders (8 cases), headache/dizziness (1 case).

The next step was analysis the appointment sheets of children who received phytomedicines. It was found that more than half of the children (n = 28) received phytomedicines (Darsil, Karsil, Cholelesan, Chophytol, etc.) that have choleric and hepatoprotective properties. In addition, 8 children received phytomedicines (Gastritol, Mucofalk, Apetestim, Sakolin, a decoction of flax seeds, etc.) based on medicinal plant raw materials that have gastroprotective properties and help improve digestion. Established that 4 children received phytomedicines that affect urinary tract infections (Urolesan, Cyston). While complex anthelmintic phytomedicine (Wormitel) was taken by 2 children. At the same time, phytomedicines that have antiviral and antimicrobial activity (Chlorophyllipt, Ingalipt), reduce sinus inflammation (Sinupret), and have a calming effect (valerian extract) were prescribed. It was established that 14 children (28%) received 2 or more phytomedicines. In general, there were from 2 to 10 drugs per course of pharmacotherapy (on average 5.8 ± 1.7), which increases the risk of drug interactions. Thus, in more than 40% of children who mostly received 5 or more drugs, the risks of pharmacokinetic interaction of phytomedicines with other drugs were revealed ($\chi^2 = 6,85$; $p < 0,05$).

It was found that 5 children were taking the complex phytomedicine Gastritol (containing extracts of goose foxglove, medicinal chamomile flowers, licorice and degel roots, bitter wormwood, St. John's wort). Whereas St. John's wort is a potent inducer of cytochrome P450 enzymes (especially CYP3A4) and glycoprotein P (Nicolussi et al., 2020). The combination of St. John's wort with albendazole, omeprazole, pantoprazole, and levocetirizine causes reducing

their concentration in the blood, and as a result, their effectiveness.

It was established that the pharmacotherapy regimens of 10 children included the herbal remedy Cholelesan (containing extracts of wild carrot fruits, marigold flowers, sand cumin; curcumin C3 complex obtained from the roots of turmeric; oil of turmeric and peppermint). Whereas curcumin is a potent inhibitor of CYP3A4, causes increasing the blood concentration of albendazole, levocetirizine, and pantoprazole, as well as the risk and severity of their adverse reactions. Another important inhibitor of CYP3A4 is silymarin (the active substance of Carsil and Darsil derived from milk thistle extract), which may inhibit the metabolism of vitamins (2 children), doxycycline (2 children) and loratadine (1 child). While 1 child received the complex remedy Detoxyl, which includes grapefruit extract (a CYP3A4 inhibitor), which can suppress the metabolism of doxycycline (Rithaporn та ін. 2007). At the same time, framycetin (the active substance of Isofra) can reduce the rate of excretion and increase the bioavailability of eucalyptus oil, which is part of Ingalipt (1 child) (Bonate et al., 1998).

It should also be noted that the decoction of flax seeds, which was prescribed to 2 children, has an enveloping, astringent, and antacid effect, which can lead to impaired absorption of other drugs (nifuratel, albendazole, esomeprazole). In addition, Mucofalk contains the husk of plantain seeds in its composition, which can impair the absorption of Ascorutin (1 child). To prevent the risk of interaction and influence on the bioavailability of drugs, it is necessary to keep an interval of 2-3 hours between taking a decoction of flax seeds, Mucofalk, and other drugs.

It was found that almost 10% of children were prescribed Chlorophyllip solution. In addition, children's pharmacotherapy regimens included Cyteal solution (active components are hexamidine, chlorhexidine, and chlorcresol), which is not recommended to be used simultaneously or sequentially with other medicines for skin treatment, considering the possibility of pharmacodynamic interaction.

Discussion

The risks of the interaction of phytomedicines and drugs are actively studied in experimental

and clinical studies. Thus, the risks of pharmacodynamic and pharmacodynamic interaction of *Scutellaria baicalensis* (*Scutellaria baicalensis* Georgi). It has been shown that its biologically active substances (baicalin, baicalein, etc.) have a synergistic interaction with many drugs, which leads to an increase in the effectiveness of pharmacotherapy of infectious diseases, diabetes, and malignant neoplasms. At the same time, the *Scutellaria baicalensis* affects the pharmacokinetic profile of drugs by changing absorption, distribution, and elimination, as well as by affecting cytochrome P450 enzyme receptors (Zhou et al., 2021). According to the results of *in vitro* studies, it has been proven that Basil and *Protea compacta* are CYP1A2 inducers, which affect the metabolism of theophylline, haloperidol, clozapine, etc. In addition, Basil (*Ócimum*) extract may promote CYP2B6 induction. While, *Protea compacta* (*Protea*) is an inhibitor of glycoprotein P (Amaeze et al., 2021). According to the results of another experimental study, it was established that the simultaneous use of *Gastrodia elata* and valproic acid reduces the development of resistance to valproic acid and enhances the anticonvulsant effect. The use of *Gastrodia elata* also had a neuroprotective effect on the hippocampus (Yang & Tsai, 2022).

S. Suroowan and M. Mahomoodally published the results of the analysis, which included almost 200 scientific publications, regarding the risks of the phytomedicines' interaction. Thus, *Ginkgo biloba* is an inducer of both CYP2C9 and CYP3A4, which leads to changes in the bioavailability of many drugs, including midazolam, nifedipine, and lopinavir. Whereas *Ginseng* (*Pánax*) activates CYP2C9, reducing the anticoagulant activity of warfarin. It has been established that *Camellia sinensis* increases the bioavailability and risk of toxic reactions of buspirone. *Glycyrrhiza glabra* may increase the metabolism of calcium channel blockers (nifedipine, verapamil, and diltiazem). It is reported that phytomedicines, due to their effect on hepatocytes, can have a hepatotoxic effect. The authors of the review emphasize the importance of controlling the use of phytomedicine in combination with drugs that have a low therapeutic index (Suroowan & Mahomoodally, 2019).

Thus, phytomedicines contain biologically active compounds and can interact with drugs, including prescription drugs, affecting their effectiveness and safety profile. When using phytomedicines in children, it is important to inform doctors and parents about drug interactions and to provide recommendations on the correct use of phytomedicines, to reduce the risk of dangerous drug interactions. When choosing phytomedicines for children, an important aspect is the interaction between the doctor and the pharmacist.

Conclusions

1. It was established that more than 70% of the surveyed parents consider phytomedicines safe for use in children and often use them without a doctor's prescription.

2. It has been demonstrated that 80% of respondents use phytomedicines for children in combination with other drugs, which increases the risks of interaction.

3. According to the results of the analysis of pharmacotherapy courses, in more than 40% of children, risks of the interaction of phytomedicines and other medicines were revealed, which were mainly associated with the use of inducers (*St. John's wort*, etc.) and inhibitors of metabolism (*turmeric*, *silymarin*, etc.), absorption disorders (*flax seeds* and *plantain*) medicinal products.

4. To ensure the rational use of phytomedicines in children, and to prevent risks of interaction, teamwork between the doctor-pharmacist and parents is important. Thus, a pharmacist implements special knowledge of clinical pharmacology regarding the regimen of drug use, features of their interaction, and prevention of unwanted reactions.

Financing

This study did not receive external funding.

Conflict of interest

The authors have no conflict of interest to declare.

Consent to publication

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

ORCID ID and author contribution

[0000-0002-9752-6898](https://orcid.org/0000-0002-9752-6898) (A, C, D) Olena Temirova
[0009-0005-5903-4883](https://orcid.org/0009-0005-5903-4883) (B, C, D) Yana

Tarverdieva

[0000-0001-6412-3243](#) (E, F) Mykola A – Research concept and design, B –
 Khaitovych Collection and/or assembly of data, C – Data
[0000-0002-5864-6176](#) (B, E) Volodymyr Sova analysis and interpretation, D – Writing the
[0000-0002-0406-375X](#) (B, E) Kateryna article, E – Critical revision of the article, F –
 Kyrylchuk Final approval of the article

REFERENCES

- Amaze, O., Marques, E. S., Wei, W., Lazzaro, S., Johnson, N., Varma, M. V. S., & Slitt, A. (2021). Evaluation of Nigerian Medicinal Plants Extract on Human P-glycoprotein and Cytochrome P450 Enzyme Induction: Implications for Herb-drug Interaction. *Current Drug Metabolism*, 22(14), 1103–1113. <https://doi.org/10.2174/1389200223666211216142904>
- Antipkin, Y. G., Volosovets, O. P., Maidannik, V. G., Berezenko, V. S., Moiseenko, R. O., Vygovska, O. V., Krivopustov, S. P., Zabolotko, V. N., Aryaev, M. L., Abatur, O. E., Kryuchko, T. O., Beketova, G. V., Kramarev, S. O., Petrenko, V. I., Levitsky, A. F., Marushko, Y. V., Shadrin, O. G., Mukvich, O. M., Mikichak, I. V., ... Mozyrska, O. V. (2018). Status of child population health – the future of the country (part 1). *CHILD'S HEALTH*, 13(1), 1–11. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.13.1.2018.127059>
- Antomonov M.Yu. Mathematical processing and analysis of biomedical data. 2nd edition K. : Mediinform, 2017. – 579 p.
- Barkat, M. A., Goyal, A., Barkat, H. A., Salauddin, M., Pottou, F. H., & Anwer, E. T. (2020). Herbal Medicine: Clinical Perspective & Regulatory Status. *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening*, 23. <https://doi.org/10.2174/1386207323999201110192942>
- Bonate, P. L., Reith, K., & Weir, S. (1998). Drug Interactions at the Renal Level. *Clinical Pharmacokinetics*, 34(5), 375–404. <https://doi.org/10.2165/00003088-199834050-00004>
- Chrubasik-Hausmann, S., Vlachoianis, J., & McLachlan, A. J. (2018). Understanding drug interactions with St John's wort (*Hypericum perforatum* L.): impact of hyperforin content. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 71(1), 129–138. <https://doi.org/10.1111/jphp.12858>
- Nicolussi, S., Drewe, J., Butterweck, V., & Meyer zu Schwabedissen, H. E. (2020). Clinical relevance of St. John's wort drug interactions revisited. *British Journal of Pharmacology*, 177(6), 1212–1226. <https://doi.org/10.1111/bph.14936>
- Pharmacotherapy in pediatrics: a study guide / According to the general recommendation of Bilovolva O.M. – Lviv: Publishing House of PP «Novy Svit – 2000», 2022. – 324 p.
- Polat, S., & Gürol, A. (2021). Safety of Herbal Medicines in Children. *Y Alternative Medicine - Update*. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.94545>
- Rithaporn T, Mongkolwongrojn M, Akarasereenont P, et al. (2007) Effect of grapefruit juice on pharmacokinetics of doxycycline in healthy volunteers. *J Clin Pharm Ther*. 32(3), 273-277. doi:10.1111/j.1365-2710.2007.00809.x.
- Suroowan, S., & Mahomoodally, M. F. (2019). Herbal Medicine of the 21st Century: A Focus on the Chemistry, Pharmacokinetics and Toxicity of Five Widely Advocated Phytotherapies. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 19(29), 2718–2738. <https://doi.org/10.2174/156802661966619112121330>
- Volosovets, O. P., Bolbot, Y. K., Kryvopustov, S. P., Mozyrska, O. V., Kryvopustova, M. V., Prokhorova, M. P., & Kupkina, A. V. (2020). Bronchial asthma in children of Ukraine: medical and environmental parallels of morbidity and prevalence. *Medicini perspektivi (Medical perspectives)*, 25(3), 184–191. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2020.3.214861>
- Yang, L., & Tsai, T.-H. (2022). Neuroprotective effect and herbal-drug pharmacokinetic interaction of *Gastrodia elata* extract on valproic acid. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 156, 113938. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113938>
- Zelinska, N. B., Rudenko, N. G., Globa, E. V., Rudenko, O. V., Grishchenko, K., & Kavetska, Y. S. (2021). Diseases of the endocrine system in children in Ukraine and the provision of specialized care to pediatric patients in 2020. *Ukrainian Journal of Pediatric Endocrinology*, (2), 4–14. <https://doi.org/10.30978/ujpe2021-2-4>
- Zhou, X., Fu, L., Wang, P., Yang, L., Zhu, X., & Li, C. G. (2021). Drug-herb interactions between *Scutellaria baicalensis* and pharmaceutical drugs: Insights from experimental studies, mechanistic actions to clinical applications. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 138, 111445. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111445>

Менеджмент ризиків взаємодії при застосуванні фітозасобів у дітей

Темірова Олена¹, Тарвердієва Яна¹, Хайтович Микола¹,
Сова Володимир², Кирильчук Катерина²

¹Кафедра клінічної фармакології та клінічної фармації Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

²Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДИТ», м. Київ, Україна

Address for correspondence:

Temirova Olena

E-mail: lfitsner@gmail.com

Анотація: важливу роль у лікуванні захворювань дітей відіграють фітозасоби. Засоби рослинного походження мають кращий профіль безпеки, а завдяки вмісту біологічно активних речовин впливають на різні ланки патологічних процесів. Разом з тим, дані щодо безпеки й ефективності фітозасобів у дітей є обмеженими та переважно отримані з досліджень дорослих. Окрім того, існують ризики фармакокінетичної та фармакодинамічної лікарських взаємодій. Вивчити ризики взаємодії при застосуванні фітозасобів та лікарських засобів у дітей. У дослідженні взяли участь 100 батьків, більшість з яким мали 1 або 2 дитини. Також проведено аналіз курсів фармакотерапії 50 дітей. Встановлено, що батьки, при виборі лікарських засобів для дітей, враховують їх походження. Так, понад 70% респондентів вважають фітозасоби більш безпечними для дітей та обирають їх при лікуванні гострих респіраторних вірусних інфекцій (73%), захворювань горла (64%), ротової порожнини (59%), розладів шлунково-кишкового тракту (28%) та ін. Фітозасобами вибору були: Хлорофіліпт, Синупрет, Ворміл Фіто, Протефлазид, Дарсил, Холелесан тощо, які 80% опитуваних використовували в комплексі з іншими лікарськими засобами та без призначення лікаря (75% респондентів). Виявлено, що 10% респондентів після застосуванні фітозасобів у комплексі з іншими лікарськими засобами відмічали появу у дітей небажаних реакцій, проявами яких були: алергічні реакції, розлади травлення, головний біль/запаморочення. За результатами аналізу курсів фармакотерапії, встановлено, що діти в середньому отримували 5,8 ± 1,7 лікарських засобів. Зокрема, 28% отримували 2 та більше фітозасоб. В понад 40% дітей виявлено ризики фармакокінетичної взаємодії фітозасобів з іншими лікарськими засобами. Так, 10% отримували фітозасоби на основі звіробію продірявленого, що є індуктором CYP3A4 та зменшує ефективність альбендазолу, омепразолу, пантопразолу та левоцетиризину. Тоді як понад 30% дітей отримували засоби на основі куркуми, силімарину або екстракту грейпфруту, які є потужними інгібіторами CYP3A4. Ризики фармакокінетичної взаємодії на етапі всмоктування (у 6% дітей) були пов'язані з вживанням насіння льону та подорожнику. У 10% дітей виявлено ризик фармакодинамічної взаємодії внаслідок використання екстракту листя евкаліпту густого та антисептичного засобу. Отже, при застосуванні фітозасобів у дітей необхідно враховувати ризики лікарських взаємодій. Фітозасоби можуть впливати на фармакокінетику інших лікарських засобів, змінювати реалізацію клінічного ефекту. При виборі та застосування фітозасобів важливою є взаємодія лікар-фармацевт-батьки.

Ключові слова: батьки, діти, взаємодія рослин та лікарських засобів, індуктори ферментів цитохрому Р-450, інгібітори ферментів цитохрому Р-450, фітозасоби.



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

This article is an **open access** article distributed under the terms

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



Адреса для кореспонденції:

Редакція Українського науково-медичного молодіжного журналу,
науковий відділ НМУ,
бул. Т.Шевченка, 13, м.Київ, 01601

www.mmj.nmuofficial.com

E-mail: usmyj@ukr.net

Національний медичний університет імені О.О.Богомольця

www.nmuofficial.com

Надруковано ТОВ «505»
м. Житомир, вул. М. Бердичівська, 17а
тел.: +38 (063) 101-22-33,
e-mail: polygraphyinz@gmail.ua
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК No 5609 від 21.09.2017 р.

Підписано до друку 20.09.2023р.

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

Тираж 50 , Зам. No Ж-2023/14.09.



Correspondence address:

Editorial board of the Ukrainian Scientific Medical Youth Journal Research
Department of NMU,
13, T. Shevchenka blvd. Kyiv, 01601

<http://mmj.nmuofficial.com>

E-mail: usmyj@ukr.net

Bogomolets National Medical University

www.nmuofficial.com

Printed by LTD «505»

Zhytomyr, St. M. Berdychivska, 17a

tel.: +38 (063) 101-22-33,

e-mail: polygraphyinz@gmail.ua

Certificate of the subject of publishing

ДК No 5609 dated 21.09.2017

Signed in print on 20.09.2023

Format 60*84/8, offset print, offset paper

Circulation: 50 Order No J-2023/14.09.