

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 26.10.2023 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 26.10.2023)

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), Françoise 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

Personalized treatment of patients with muscular-joint dysfunction of the temporomandibular joint on the background of post-traumatic stress disorder

Khomiak Kateryna, Kostiuk Tetiana, Proshchenko Nina

Персоналізоване лікування пацієнтів з дисфункцією скронево-нижньощелепних суглобів на фоні посттравматичного стресового розладу

Хомяк Катерина, Костюк Тетяна, Прощенко Ніна

7

MEDICINE / МЕДИЦИНА

A clinical case of hypothalamic syndrome combined with Klinefelter syndrome

Kys Maryna, Halushko Yurii-Daniel, Yerokhovych Viktoriia

Клінічний випадок гіпоталамічного синдрому, асоційований з синдромом Клайнфельтера

Кись Марина, Галушко Юрій, Єрохович Вікторія

13

Analysis of the association of bronchial asthma clinical course with ER22/23EK and TTH111 polymorphic variants in the glucocorticoid receptor gene

Kachkovska Vladyslava

Аналіз асоціації клінічного перебігу бронхіальної астми з ER22/23EK і Tth111 поліморфними варіантами гена глюкокортикоїдного рецептора

Качковська Владислава

19

Antisynthetase syndrome: a case report and review of the literature.

Fiialkovska Olesia, Karasevska Tetiana, Ivashkivskyi Oleksiy, Potomka Ruslana, Novytska Hanna, Dzhus Marta

Антисинтетазний синдром: опис клінічного випадку та огляд літератури

Фіялковська Олеся, Карасевська Тетяна, Івашківський Олексій, Потьомка Руслана, Новицька Ганна, Джус Марта

28

Approach to lymphadenopathy: how to diagnose tuberculosis lymphadenitis

Tanisha, Melnychuk Iryna, Sharayeva Maryna

Підхід до лімфаденопатії : як діагностувати туберкульозний лімфаденіт

Tanisha, Мельничук Ірина, Шараєва Марина

37

Case of successful treatment of a patient suffering from diverticulitis of sigmoid intestine with perforation, bacterial and fungal sepsis, severe Thrombocytopenia and Leukopenia as complication of Covid-19

Martyniuk Nikita, Byk Pavlo

Клінічний випадок успішного лікування пацієнта з перфорацією дивертикула сигмовидної кишки, ускладненого сепсисом на тлі COVID-19

Мартинюк Нікіта, Бук Павло

42

D dimer as Biomarker for Covid-19 severity Д-димер як біомаркер тяжкості Covid-19 <i>Nameera Parveen Shaikh, Aleena Parveen Shaikh, Ia Murvanidze, Eteri Saralidze, Irina Nakashidze</i>	48
Modification of bile acids metabolism with multi-strain probiotic in patients with diarrhea predominant irritable bowel syndrome: a randomized study <i>Neverovskyi Artem, Polishchuk Serhii</i>	
Модифікація обміну жовчних кислот при застосуванні мультиштамового пробіотику у пацієнтів із синдромом подразненого кишечника з діареєю: рандомізоване дослідження <i>Неверовський Артем, Поліщук Сергій</i>	55
Psychohygienic evaluation of depression level among Ukrainian youth forced to emigrate to Canada due to the war in Ukraine <i>Kozyr Olena, Blagaia Anna</i>	
Психогігієнічна оцінка рівня депресії серед української молоді, яка внаслідок війни в Україні була змушена емігрувати до Канади <i>Козирь Олена, Благая Анна</i>	62
Review of the Role of Biomechanical Research in Developing Rehabilitation Physiotherapy Programs for Patients with Coxarthrosis <i>Hryshyn Ivan, Antonova-Rafi Julia</i>	
Огляд ролі біомеханічних досліджень у побудові реабілітаційних фізіотерапевтичних програм для пацієнтів з коксартрозом 2-3 ступеню <i>Гришин Іван, Антонова-Рафі Юлія</i>	69
Scientific substantiation of the maximum allowable concentration of the new insecticide spiromesifen in the water of model reservoirs <i>Tkachenko Inna, Antonenko Anna</i>	
Наукове обґрунтування гранично допустимої концентрації нового інсектициду спіромезифену у воді модельних водойм <i>Ткаченко Інна, Антоненко Анна</i>	80
Sclerostin-dependent mechanisms of osteoporosis in patients with type 2 diabetes and obesity <i>Marchenko Anastasia</i>	
Склеростин-залежні механізми формування остеопорозу у хворих цукровим діабетом 2 типу та ожирінням. <i>Марченко Анастасія</i>	87
Stomach cancer complicated by perforation and acute bleeding <i>Pliuta Iryna, Skuba Volodymyr, Stets Mykola, Trepet Sergey, Ivanko Oleksandr</i>	
Гостро кровоточивий рак шлунка, ускладнений перфорацією <i>Плюта Ірина, Скиба Володимир, Стець Микола, Трепет Сергій, Іванько Олександр</i>	94
Ultrasound Examination of Thyroid Cancer <i>Vlasyk Marharyta, Romanenko Hanna</i>	
Ультразвукове дослідження раку щитоподібної залози <i>Власик Маргарита, Романенко Ганна</i>	99

Urolithiasis: from past to present

Nikitin Oleg, Samchuk Pavlo, Krasiuk Oleksii, Korytskyi Andrii I, Nasheda Serhii

Сечокам'яна хвороба: від минулого до сучасного

Нікітін Олег, Самчук Павло, Красюк Олексій, Корицький Андрій, Нашеда Сергій

102

PEDIATRICS / ПЕДІАТРІЯ

Post-COVID-19 and other changes in the health status of children and adolescents associated with the transmission of COVID-19

Dmytryshyn Olha, Marushko Yurii

Пост-COVID-19 та інші зміни стану здоров'я дітей і підлітків, асоційовані з перенесеним COVID-19

Дмитришин Ольга, Марушко Юлія

112

The comprehensive assessment of the prevalence of metabolic syndrome in obese children and adolescents

Aliusef Maiia, Churylina Alina

Комплексна оцінка поширеності метаболічного синдрому у дітей та підлітків з ожирінням

Альюсеф Майя, Чуриліна Аліна

121

The use of antimicrobial drugs in children's surgical departments according to the results of the Point prevalence study

Serednia Roksolana, Khaitovych Mykola, Kysil Nadiia, Zabrotska Julia, Temirova Olena, Kysil Denys

Застосування антимікробних лікарських засобів у дитячих хірургічних відділеннях згідно з результатами дослідження точкового поширення

Середня Роксолана, Хайтович Микола, Кисіль Надія, Заброцька Юлія, Темірова Олена, Кисіль Денис

129

Use of antifibrinolytic therapy in the perioperative period in children

Liubov Faryna, Andriy Biliaiev

Застосування антифібринолітичної терапії у періопераційному періоді у дітей та дорослих

Фарина Любов, Біляєв Андрій

137

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

The influences of alkaloids of *Chelidonium majus* L., *Colchicum autumnale* L., *Catharanthus roseus* (L.) G.Don and *Vinca minor* L. on malignant neoplasms, the review of modern researches

Pavlenko Oleksii, Strokina Iryna

Вплив алкалоїдів Чистотілу великого, Пізньоцвіту осіннього, Барвінку рожевого та Барвінку малого на злоякісні новоутворення, огляд сучасних досліджень

Павленко Олексій, Строкіна Ірина

145

The Editorial Board of the Ukrainian Scientific Medical Youth Journal (USMYJ) would like to thank all the reviewers in 2023

Редакційна колегія Українського науково-медичного молодіжного журналу (УНММЖ) висловлює подяку всім рецензентам у 2023 році

153

DENTISTRY / СТОМАТОЛОГІЯ

UDC: 616.724-008.6-085:159.944.4

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.4\(142\).2023.7-12](https://doi.org/10.32345/USMYJ.4(142).2023.7-12)

Received: May 03, 2023

Accepted: October 08, 2023

Персоналізоване лікування пацієнтів з дисфункцією скронево-нижньощелепних суглобів на фоні посттравматичного стресового розладуХомяк Катерина¹, Костюк Тетяна¹, Прощенко Ніна²¹ Кафедра ортодонції та пропедевтики ортопедичної стоматології НМУ імені О.О.

Богомольця, м. Київ, Україна

² Кафедра ортопедичної стоматології НМУ імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна**Address for correspondence:**

Khomiak Kateryna

E-mail: katekhomyak@gmail.com

Анотація: дисфункція скронево-нижньощелепних суглобів (СНЩС) є поширеним захворюванням із багатофакторною етіологією. Часто захворювання має психосоматичну етіологічну складову, тому пацієнти в анамнезі відзначають наявність стресу, порушення сну, головні болі, хронічну втому та дратівливість. У період активних бойових дій та тяжкої соціально-економічної ситуації на території України, кількість пацієнтів з посттравматичним стресовим розладом (ПТСР) зростає. Нинішнє складне становище в Україні, спричинене військовим вторгненням, має вплив на людей, схильних до депресивних розладів, що в подальшому спричиняє зміни в організмі людини в цілому та спричиняє загострення хронічних захворювань, у тому числі і захворювання м'язово-суглобового комплексу зубо-щелепного апарату. Метою дослідження є вивчення та порівняння проявів перебігу дисфункції СНЩС у пацієнтів із встановленим посттравматичним стресовим розладом (ПТСР) та оцінка ефективності на підставі аналізу мультидисциплінарного підходу в лікуванні захворювання. Загалом було обстежено 42 пацієнти (28 чоловіків та 14 жінок) з м'язово-суглобовою дисфункцією СНЩС. Для виявлення ступеня тяжкості м'язово-суглобової дисфункції, використовували такі матеріали та методи, як: загальноклінічні (обстеження ротової порожнини, фізикальні методи дослідження зубо-щелепних аномалій, аналіз за Helkimo (2014) та додаткові (оптувальник)), статистичні методи числових даних. Для лікування ПТСР - спеціалізовані психологічні (когнітивно-поведінкова терапія (КПТ), EMDR-терапія («Eye Movement Desensitization and Reprocessing»)) та групова психотерапія). Пріоритетом даного дослідження була порівняльна оцінка стану пацієнтів, яким проводилось лікування мультидисциплінарно. У ході проведеного дослідження було виявлено чіткий зв'язок і вплив ПТСР на клінічні прояви дисфункції СНЩС. З'ясовано, що пацієнти з м'язово-суглобовою дисфункцією зазвичай відчують посттравматичний стресовий розлад, а хворі з ПТСР водночас мають вищу поширеність м'язово-суглобової дисфункції. Встановлено, що пацієнтам, яким проводили лікування із залученням, насамперед, лікаря-психолога, прояви захворювання дисфункції СНЩС знизилися у 2,4 рази. Таким чином, детальний збір анамнезу та врахування психологічних

розладів на 73 % ($p < 0,05$) дозволяють досягти успіху у веденні пацієнтів з дисфункцією СНЩС на фоні ПТСР. Розроблено алгоритм персоналізованого ведення пацієнтів з дисфункцією СНЩС на тлі ПТСР із залученням лікаря-психолога. Мультидисциплінарний підхід до зазначеного симптомокомплексу дозволяє покращити діагностику та результати лікування цієї тяжкої категорії хворих.

Ключові слова: скронево-нижньощелепний суглоб, посттравматичний стресовий розлад, психічні порушення, психологічна терапія, біль.

Вступ

Лікування пацієнтів із дисфункцією скронево-нижньощелепних суглобів (СНЩС) надзвичайно актуальна проблема в сучасній стоматології. Дисфункція СНЩС є поширеним захворюванням із багатфакторною етіологією (Li, D. T. S., & Leung, Y. Y., 2021, Knibbe, W., Lobbezoo, F., Voorendonk, E. M., Visscher, C. M., & de Jongh, A., 2022). Однією з причин виникнення дисфункції СНЩС є бруксизм, що проявляється як скрегіт зубами без вживання їжі, що розглядається як відповідь на стрес (Domagała, I., Przystupa, K., Firlej, M., Pieniak, D., Gil, L., Bogucka, A., ... & Levkiv, M., 2021). Різноманітність проявів дисфункції та ступінь вираження патології спонукають лікаря-стоматолога звертатися до інших лікарів для оцінки ситуації з точки зору окремих спеціальностей. Часто захворювання набуває психосоматичного характеру, тому пацієнти в анамнезі відзначають наявність стресу, порушення сну, головні болі, хронічну втому і дратівливість. Дисфункційні стани СНЩС характеризуються скаргами на шумові явища у суглобі, біль та порушення рухомості у суглобі, частими проявами головного болю, іноді запамороченням, шумом у вухах, зниженням слуху, відчуттям печіння передньої третини язика, офтальмологічними та мускулярними симптомами (Kindler et al., 2019, Giddon, D. B., Moeller, D. R., & Deutsch, C. K., 2020, Wolowski A., 2020). Прояви можуть бути як одно-, так і, двобічними.

Кількість хворих на дисфункцію СНЩС з кожним роком зростає. Така ситуація рівною мірою обумовлена тим, що дана група захворювань характеризується тривалим безсимптомним перебігом, а також відсутністю органічних змін на початкових стадіях захворювання (Костюк Т.М., 2019, Manfredini D, Colonna A,

Bracci A, Lobbezoo F., 2020, Kapos, F. P., Exposto, F. G., Oyarzo, J. F., & Durham, J., 2020). Дані пацієнти потребують загальностоматологічного, ортодонтичного та гнатологічного лікування. Окрім цього, ще й особливого психологічного супроводу під час лікування, або спеціалізованої психіатричної корекції.

У період активних бойових дій та тяжкої політичної, соціально-економічної ситуації на території України, кількість пацієнтів з посттравматичним стресовим розладом (ПТСР) зростає. У таких пацієнтів в анамнезі відзначаються напливи нав'язливих спогадів про небезпечні для життя ситуації, травмуючі сновидіння, надмірна втома, дратівливість, тривожність та антисоціальна поведінка (Reis, P. H. F., Laxe, L. A. C., Lacerda-Santos, R., & Münchow, E. A., 2022, Roberts, N. P., Kitchiner, N. J., Kenardy, J., Lewis, C. E., & Bisson, J. I., 2019). Часто люди не розуміють свій внутрішній стан та не усвідомлюють проблему, ігнорують вищезгадані симптоми ПТСР та не звертаються до відповідних профільних спеціалістів. Це призводить до того, що такі пацієнти стають соціально-неактивними та замикаються в собі. Вони стають не здатними протидіяти проблемам зовнішнього світу. Особливо сьогоденне становище в Україні має вплив на людей, схильних до депресивних розладів, що в подальшому спричиняє зміни в організмі людини в цілому, та зокрема у м'язово-суглобовому комплексі СНЩС.

Мета

Вивчити та порівняти прояви перебігу дисфункції СНЩС у пацієнтів із встановленим ПТСР та оцінити ефективність на підставі аналізу мультидисциплінарного підходу в лікуванні захворювання.

Матеріали і методи

Протягом шести місяців (вересень 2022р. – лютий 2023р.) на базу Стоматологіч-

ного медичного центру та кафедри ортодонції та пропедевтики ортопедичної стоматології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця звернулися 42 пацієнти (28 чоловіків та 14 жінок), яким за результатами обстеження діагностовано м'язово-суглобову дисфункцію СНЩС (Таблиця 1). Детальний аналіз даних комплексу параклінічних методів дослідження проводили на всіх етапах лікування та ведення пацієнтів. Виявлення ступеня тяжкості м'язово-суглобової дисфункції, об'єктивну оцінку клінічних ознак дисфункції СНЩС залежно від ступеня вираженості проводили на підставі клінічного індексу Helkimo, що відповідав середньому ступеню тяжкості $h=5-9$ балів ($h=5-15$). З даної групи було відібрано 15 пацієнтів, діагностика та лікування яких проводились із залученням лікарів-психологів. Пацієнти були ознайомлені з метою дослідження, дали інформовану згоду на проведення лікування та дослідження.

Таблиця 1. Кількість обстежених пацієнтів

Вік	Стать		Всього	%
	чоловіки	жінки		
18-21	3	1	4	9,5
22-26	5	3	8	19
27-35	8	2	10	23,8
36-41	4	3	7	16,7
41-47	5	3	8	19
48-50	3	2	5	11,9
Всього	28	14	42	100%

У основній групі для лікування і підтримуючої терапії використовували такі методи, як: когнітивно-поведінкова терапія (КПТ), EMDR-терапія («Eye Movement Desensitization and Reprocessing») та групова психотерапія (Bisson, J. I. Et al., 2019, Lewis, C., Roberts, N. P., Andrew, M., Starling, E., & Bisson, J. I., 2020). КПТ із лікарем-психологом допомагала пацієнтам виявити негативні стереотипи мислення та поступово звільнитися від них, замінюючи їх на позитивні та корисні. EMDR-терапія ґрунтується на принципі самозцілення психіки та специфічних рухах очей людини,

схожі на ті, які відбуваються під час сну. Під час групової психотерапії були зібрані хворі, які регулярно перебували під керівництвом психотерапевта та дискутували на різні теми.

Обом досліджуваним групам при діагностиці був виданий самостійно розроблений опитувальник. У нього були включені запитання з проханнями оцінити м'язово-дисфункціональні симптоми СНЩС на початку лікування за шкалою від «0» до «5» та після проведеного лікування. У другій групі опитування було додатково проведено після психологічного лікування.

Дані всіх цих пацієнтів, які були отримані на момент первинного звернення та після проведеного лікування і були нами проаналізовані. Пріоритетом даного дослідження була порівняльна оцінка стану пацієнтів, яким проводилось лікування мультидисциплінарно.

Результати

Проведене дослідження дало змогу отримати наступні дані. На момент звернення пацієнти з дисфункцією СНЩС відзначали скарги на біль у СНЩС, головний біль, хрускіт у суглобі, а також тяжкий психо-емоційний стан, враховуючи панічні атаки та періодичні суїцидальні думки. Після проведеного психологічного лікування, згідно з опитувальником, скарги на клацання в суглобі зменшилися на 53% ($p<0,05$). Постійний головний біль перестав турбувати 11 хворих (73,3%, $p<0,05$), девіація та дефлексія зменшилися у 9 (60%, $p<0,05$) пацієнтів. Панічні атаки не ставалися у 12 (80%, $p<0,05$) пацієнтів, а суїцидальні думки перестали виникати у 10 (66.6%, $p<0,05$) хворих. Інтенсивність скарг, які були враховані, зменшилася на 73% ($p<0,05$).

Після роботи з психологом та проведених когнітивно-поведінкової терапії (КПТ), EMDR-терапії («Eye Movement Desensitization and Reprocessing») та групової психотерапії, скарги пацієнтів, пов'язані з мязово-суглобовою дисфункцією СНЩС зменшилися на 74,3% ($p<0,05$). Пацієнти відзначають загальне покращення самопочуття (68%, $p<0,05$), зменшення головних болей (59%, $p<0,05$) та звертають увагу на припинення відтворення травмуючих спогадів, які відбулись у їхньому житті в минулому.

Натомість порівняльна група (27 пацієнтів – 64,3%, $p < 0,05$) проходила етап лікування повільніше. Лише 12 (44,4%, $p < 0,05$) пацієнтів відзначило полегшення болю у СНЩС. 9 (33,4%, $p < 0,05$) хворих з цієї групи спостерігали зменшення хрускоту при відкриванні рота у зв'язку з ортодонтичним лікуванням. У 10 (37,1%, $p < 0,05$) пацієнтів зменшення проявів хвороби корелювали із носінням міорелаксаційної капи. Таким чином, порівнюючи отримані дані, у основній групі прогрес одужання відбувається швидше та ефективніше.

У ході проведеного дослідження було виявлено чіткий зв'язок і вплив ПТСР на клінічні прояви дисфункції СНЩС. Встановлено, що пацієнти, у яких підтверджений діагноз ПТСР та м'язово-суглобова дисфункція СНЩС, відчувають такі симптоми, як: біль і шум у вухах, біль та дискомфорт у жувальних м'язах, головний біль, клацання у СНЩС, девіація та дефлексія нижньої щелепи при відкриванні рота (Florjański, W., & Orzeszek, S., 2021). Пацієнтам, яким проводили лікування із залученням, насамперед, лікаря-психолога, прояви захворювання дисфункції СНЩС знизилися у 2,4 рази. З'ясовано, що пацієнти з м'язово-суглобовою дисфункцією зазвичай відчувають посттравматичний стресовий розлад, а хворі з ПТСР водночас мають вищу поширеність м'язово-суглобової дисфункції. Лікарі повинні враховувати кореляцію між ПТСР і м'язово-суглобовою дисфункцією, яку продемонструвало наше дослідження, коли розробляють стратегії виявлення та лікування обох станів.

У майбутньому планується продовжити дане дослідження та збільшити термін діагностики, лікування та спостереження за пацієнтами. Аналізуючи отримані дані, доцільним є поглиблювати психологічну діагностику хворих зі встановленим ПТСР для розроблення чіткого алгоритму дій лікаря-стоматолога при зверненні такого пацієнта.

Знання проявів ПТСР та раннє виявлення його проявів у пацієнтів, які звертаються за лікуванням до лікаря-стоматолога, допоможуть спеціалісту призначити вірне мультидисциплінарне лікування. А саме, звернення до відпо-

відних спеціалістів, проведення діагностичних тестів та інформування близьких родичів пацієнта про можливі психологічні розлади. Усі ці лікувальні комплекси загалом пришвидшать та полегшать лікування пацієнту.

Висновки

1. Детальний збір анамнезу та врахування наявних психологічних розладів у пацієнта дозволяють підвищити ефективність лікування пацієнтів з дисфункцією СНЩС на фоні ПТСР до 73 % ($p < 0,05$).

2. Персоналізоване ведення пацієнтів з дисфункцією СНЩС на тлі ПТСР із залученням методик роботи лікаря-психолога, мультидисциплінарний міжфаховий підхід дозволяють покращити діагностику та результати лікування зазначеної категорії хворих.

3. Спостереження за перебігом дисфункції СНЩС у пацієнтів із встановленим ПТСР дозволило встановити закономірність проявів на етапах лікування хворих, виокремити дану закономірність та створити рекомендації для практикуючого лікаря-стоматолога клінічного прийому.

Фінансування

Це дослідження не отримало зовнішнього фінансування.

Конфлікт інтересів

Автори засвідчують відсутність конфліктів інтересів.

Згода на публікацію

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

ORCIDID та внесок авторів

[0009-0003-0659-310X](https://orcid.org/0009-0003-0659-310X) (A, B, D) Khomiak Kateryna

[0000-0001-6351-5181](https://orcid.org/0000-0001-6351-5181) (A, E, F) Kostiuk Tetiana

[0000-0003-3208-9057](https://orcid.org/0000-0003-3208-9057) (C, E) Proshchenko Nina

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

Костюк Т.М. (2019). Особливості психологічного супроводу хворих на м'язово-суглобову дисфункцію скронево-нижньощелепного суглобу. Вісник Вінницького національного медичного університету, 4 (E23), 594–598.

Bisson, J. I., Berliner, L., Cloitre, M., Forbes, D., Jensen, T. K., Lewis, C., Monson, C. M., Olf, M., Pilling, S., Riggs, D. S., Roberts, N. P., & Shapiro, F. (2019). The International Society for Traumatic Stress Studies New Guidelines for the Prevention and Treatment of Posttraumatic Stress Disorder: Methodology and Development Process. *Journal of traumatic stress*, 32(4), 475–483. <https://doi.org/10.1002/jts.22421>

Domagała, I., Przystupa, K., Firlej, M., Pieniak, D., Gil, L., Borucka, A., Naworol, I., Biedziak, B., & Levkiv, M. (2021). Analysis of the Statistical Comparability of the Hardness and Wear of Polymeric Materials for Orthodontic Applications. *Materials (Basel, Switzerland)*, 14(11), 2925. <https://doi.org/10.3390/ma14112925>

Florjański, W., & Orzeszek, S. (2021). Role of mental state in temporomandibular disorders: A review of the literature. *Dental and medical problems*, 58(1), 127–133. <https://doi.org/10.17219/dmp/132978>

Giddon, D. B., Moeller, D. R., & Deutsch, C. K. (2020). Use of a modified mandibular splint to reduce nocturnal symptoms in persons with post-traumatic stress disorder. *International dental journal*, 71(2), 167–171. Advance online publication. <https://doi.org/10.1111/idj.12619>

Kapos, F. P., Exposto, F. G., Oyarzo, J. F., & Durham, J. (2020). Temporomandibular disorders: a review of current concepts in aetiology, diagnosis and management. *Oral surgery*, 13(4), 321–334. <https://doi.org/10.1111/ors.12473>

Kindler, S., Schwahn, C., Bernhardt, O., Söhnel, A., Mksoud, M., Biffar, R., Meyer, G., Völzke, H., Metelmann, H. R., & Grabe, H. J. (2019). Association Between Symptoms of Posttraumatic Stress Disorder and Signs of Temporomandibular Disorders in the General Population. *Journal of oral & facial pain and headache*, 33(1), 67–76. <https://doi.org/10.11607/ofph.1905>

Knibbe, W., Lobbezoo, F., Voorendonk, E. M., Visscher, C. M., & de Jongh, A. (2022). Prevalence of painful temporomandibular disorders, awake bruxism and sleep bruxism among patients with severe post-traumatic stress disorder. *Journal of oral rehabilitation*, 49(11), 1031–1040. <https://doi.org/10.1111/joor.13367>

Lewis, C., Roberts, N. P., Andrew, M., Starling, E., & Bisson, J. I. (2020). Psychological therapies for post-traumatic stress disorder in adults: systematic review and meta-analysis. *European journal of psychotraumatology*, 11(1), 1729633. <https://doi.org/10.1080/20008198.2020.1729633>

Li, D. T. S., & Leung, Y. Y. (2021). Temporomandibular Disorders: Current Concepts and Controversies in Diagnosis and Management. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, 11(3), 459. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11030459>

Manfredini D, Colonna A, Bracci A, Lobbezoo F. (2020). Bruxism: a summary of current knowledge on aetiology, assessment and management. *Oral Surgery*, 13(4), 358- 370. <https://doi.org/10.1111/ors.12454>

Reis, P. H. F., Laxe, L. A. C., Lacerda-Santos, R., & Münchow, E. A. (2022). Distribution of anxiety and depression among different subtypes of temporomandibular disorder: A systematic review and meta-analysis. *Journal of oral rehabilitation*, 49(7), 754–767. <https://doi.org/10.1111/joor.13331>

Roberts, N. P., Kitchiner, N. J., Kenardy, J., Lewis, C. E., & Bisson, J. I. (2019). Early psychological intervention following recent trauma: A systematic review and meta-analysis. *European journal of psychotraumatology*, 10(1), 1695486. <https://doi.org/10.1080/20008198.2019.1695486>

Wolowski, A., Eger, T., Braas, R., Gohr, J., Weber, N., Witanski, K., & Wörner, F. (2020). Long-term effects of splint therapy in patients with posttraumatic stress disease (PTSD). *Clinical oral investigations*, 24(4), 1493–1497. <https://doi.org/10.1007/s00784-019-03184-5>

Personalized treatment of patients with muscular-joint dysfunction of the temporomandibular joint on the background of post-traumatic stress disorder

Khomiak Kateryna¹, Kostiuk Tetiana¹, Proshchenko Nina²

¹Department of Orthodontics and Prosthodontics Propedeutics of Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

²Department of Prosthetic Dentistry of Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Address for correspondence:

Khomiak Kateryna

E-mail: katekhomyak@gmail.com

Abstract: *dysfunction of the temporomandibular joint (TMJ) is a common disease with a multifactorial etiology. Often, the disease acquires a psychosomatic nature, so patients in the anamnesis note the presence of stress, sleep disturbances, headaches, chronic fatigue and irritability. During the period of active hostilities and the difficult political, socio-economic situation in Ukraine, the number of patients with post-traumatic stress disorder (PTSD) is increasing. The current foreign political situation of Ukraine has an impact on people tend to depressive disorders, which subsequently causes changes in the human body in general, specifically in the musculoskeletal complex of the TMJ. The aim of the study is to study and compare the manifestations of TMJ dysfunction in patients with established post-traumatic stress disorder (PTSD) and to evaluate the effectiveness based on the analysis of a multidisciplinary approach in the treatment of the disease. A total of 42 patients (28 men and 14 women) with TMJ musculoskeletal dysfunction were examined. To identify the degree of severity of muscle and joint dysfunction, such materials and methods were used as: general clinical (examination of the oral cavity, physical methods of studying dentognathic anomalies, analysis according to Helkimo (2014) and additional (questionnaire)), statistical methods of numerical data. For the treatment of PTSD - specialized psychological (cognitive-behavioral therapy (CBT), EMDR-therapy ("Eye Movement Desensitization and Reprocessing") and group psychotherapy). The priority of this study was a comparative assessment of the condition of patients who received multidisciplinary treatment. In the course of the study, a clear connection and influence of PTSD on the clinical manifestations of TMJ dysfunction was revealed. It has been found that patients with musculoskeletal dysfunction usually experience post-traumatic stress disorder, while patients with PTSD also have a higher prevalence of musculoskeletal dysfunction. It was established that patients who were treated with the involvement, first of all, of a psychologist, showed a 2.4-fold reduction in TMJ dysfunction. Thus, a detailed anamnesis and taking into account psychological disorders by 73% ($p < 0.05$) allow to achieve success in the management of patients with TMJ dysfunction on the background of PTSD. An algorithm for personalized management of patients with TMJ dysfunction on the background of PTSD was developed with the involvement of a psychologist. A multidisciplinary approach to the specified symptom complex allows to improve the diagnosis and treatment results of this severe category of patients.*

Keywords: [Temporomandibular Joint](#), [Post-Traumatic Stress Disorder](#), [Mental Disorders](#), [Psychological Therapy](#), [Pain](#).



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: 616.831.4:[616-007:575]]-07

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.4\(142\).2023.13-18](https://doi.org/10.32345/USMYJ.4(142).2023.13-18)

Received: June 21, 2023

Accepted: October 24, 2023

A clinical case of hypothalamic syndrome combined with Klinefelter syndromeKys Maryna¹, Halushko Yuri-Daniel¹, Yerokhovych Viktoriia²¹Student, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.²Endocrinology department, National Medical University, Kyiv, Ukraine.**Adress for correspondence:**

Kys Maryna

E-mail: marina.kis6868@ukr.net

Abstract: *the article describes a clinical case of a hypothalamic syndrome associated with a congenital disease - Klinefelter syndrome in a 21-year-old patient. Dysmetabolic complications were studied against the background of endocrine and genetic pathologies. Klinefelter syndrome was diagnosed in the patient at the age of 10, mosaic variant of karyotype 47XXY/46XY was detected. Against the background of a rare genetic pathology, signs of a hypothalamic puberty syndrome began to appear at the age of 15: acne, pink stretch marks on the lateral areas of the abdomen and breasts, gynecomastia, and excess weight. General clinical laboratory studies, carbohydrate metabolism indicators, sexual and thyroid hormones did not differ from reference values. The cortisol level in the blood was 23.4 mcg/dL, slightly exceeding the upper limit of the reference values (4.30-22.4 mcg/dL), indicating a state of mild hypercorticism. Manifestations of dysmetabolic cardiomyopathy were noted in the cardiovascular system, complicated by stable stage II arterial hypertension. The peculiarity of the clinical case is the combination of endocrine pathology with genetic pathology, which determines the specific appearance of the patient, and the presence of dysmetabolic complications without disturbances of carbohydrate metabolism in stage III obesity. The acceleration of puberty, which often occurs with the hypothalamic syndrome, did not occur due to the concomitant hypoandrogenic effect of Klinefelter syndrome. In the presence of hypothalamic syndrome in the patient, the late development of secondary sexual characteristics was noted, which is more characteristic of Klinefelter syndrome, but normal mental activity was preserved, which is rarely observed with the mosaic form of this genetic pathology. Another clinical feature is the absence of typical manifestations of hypogonadism in the post-pubertal period, which is confirmed by a normal level of male and female sex hormones in the blood, which is atypical. Due to the peculiarity of this clinical case, the patient's fertility can be preserved. In addition to the existing dysmetabolic complications in the patient and metabolic syndrome, there is a high risk of developing type 2 diabetes, atherosclerosis, osteoporosis, and breast cancer; because Klinefelter syndrome and hypothalamic syndrome complicate each other. Therefore, it is important to study the issue of the combination of these two pathologies, possible consequences, and ways to overcome them to improve the patient's clinical prognosis and quality of life.*

Keywords: [Diabetes Mellitus](#), [Genetic Syndrome](#), [Gynecomastia](#), [Metabolic Syndrome](#), [Obesity](#).

Introduction

The combination of the hypothalamic syndrome (HS) with Klinefelter syndrome (KS) is a rare variant, with a complicated clinical picture. KS is a genetic disorder characterized by the presence of an extra X chromosome in the male karyotype and is the most common cause of primary hypogonadism with a prevalence of approximately 1-2.5 per 1000 men (Matsumoto and Anawalt, 2020). HS ranks third among all endocrine disorders, with only diabetes and thyroid gland pathology surpassing it (Sorokman et al., 2019). The neuroendocrine form of hypothalamic syndrome is a symptom complex that arises from hypothalamic damage and is one of the most common metabolic and endocrine disorders among adolescents, with a prevalence of 45.5 per 100,000 individuals (Wen et al., 2021). For both syndromes (KS, HS), there is a certain periodicity of the appearance of clinical signs, which applies to the pubertal and post-pubertal periods, respectively. In the pubertal period, KS is characterized by hypogonadism, while in adulthood, there is hypergonadotropism with varying degrees of androgen deficiency due to the lack of feedback inhibition from the gonads to the intact pituitary and excessive production of luteinizing hormone (LH), and follicle-stimulating hormone (FSH) (Sorokman et al., 2019).

Aim

The purpose of this clinical case report is to analyze the metabolic manifestations of the hypothalamic syndrome in association with Klinefelter syndrome. It is important to investigate the mutual complication of clinical symptoms in the patient, analyze the possible consequences of metabolic manifestations, and explore ways to overcome them. The patient's reproductive function should also be taken into consideration.

Clinical case description

A 21-year-old patient was admitted to the endocrinology department of the hospital for a routine annual check-up and complaints of excessive sweating, excessive weight, periodic increases in blood pressure up to 160/100 mmHg, and cramps in the calf muscles, changes in mood, general weakness, and headaches during the examination. A rapid increase in body weight was observed since the age of 9. A year later, he was referred to an endocrinologist for examination. The

doctor recommended a karyotype investigation, and as a result, a mosaic variant of Klinefelter syndrome was detected using cytogenetic testing. During puberty, a concomitant diagnosis of the hypothalamic syndrome was made based on the patient's clinical presentation during routine examinations. At the time of the examination, the patient had a body weight of 140 kg, a height of 185 cm, and a BMI of 40.9 kg/m², which corresponds to grade III obesity. Blood pressure was 145/90 mmHg, and heart rate was 72 bpm. The skin was pale, with acne, and pink stretch marks in the lateral abdomen and breast areas. And there was android type fat distribution. True bilateral gynecomastia and thickened mammary glands were present. Male pattern hair growth started late, at the age of 19. According to cytogenetic testing, there was a mosaic variant of Klinefelter syndrome (47XXY/46XY karyotype). General clinical laboratory studies, carbohydrate metabolism indicators, and sex and thyroid hormones were in the normal range. The cortisol level in the blood was 23.4 mcg/dL, slightly exceeding the upper limit of the reference range (4.30-22.4 mcg/dL), indicating a state of mild hypercortisolism. According to instrumental studies, there were ultrasound signs of diffuse goiter, echocardiographic signs of fibrosis of the posterior leaflet of the mitral valve, and there were also electrocardiographic signs of vagotonia. Based on the patient's history, clinical presentation, laboratory and instrumental investigations, the diagnosis has been established as Klinefelter syndrome (47XXY/46XY mosaic variant). Hypothalamic syndrome with the neuro-endocrine-metabolic form. Bilateral true gynecomastia. Grade III obesity. Dysmetabolic cardiomyopathy, stage 2, grade 2 hypertension, heart failure Stage A. Diffuse non-toxic goiter. Euthyroidism. Dysmetabolic encephalopathy of grade I with cerebro-asthenic syndrome. The patient has undergone correction therapy for dysmetabolic manifestations with aminoacid arginine, anticholinesterase, cytoprotective and membrane-stabilizing drugs. The patient has also received anticonvulsant and antihypertensive treatment and correction of magnesium and vitamin D deficiencies at therapeutic dosages. The patient received recommendations for following

a low-carbohydrate diet, engaging in optimal active physical activities with controlled cardio exercise, and annual monitoring of hormonal indicators of sexual function and thyroid, pituitary hormones. The patient was provided with recommendations for regular visits to the family doctor and endocrinologist, and consultation with an andrologist when planning to conceive a child. The combination of Klinefelter syndrome with the hypothalamic syndrome is a mutually aggravating factor because they increase the likelihood of dysmetabolic complications such as insulin resistance, type II diabetes, and osteoporosis. It is also necessary to consider the presence of initial stages of dysmetabolic complications, which, without proper control, can lead to the progression of these pathologies. It is important to monitor free and total testosterone, FSH, LH, and Inhibin B levels in the future for timely diagnosis and treatment of sexual dysfunction. It is also important to examine semen analysis parameters to determine fertility and fecundity prognosis. It is known that with an increase in the number of X chromosomes, a number of genes are expressed in the germ cells of the testes, which can affect meiotic division and play a role in the etiology of infertility in men with Klinefelter syndrome. This is confirmed by an increase in the expression of the specific protein TEX11 (a protein of germ cells of the ovary, encoded by genes of the X chromosome), which is most clearly observed in spermatogonia and early spermatocytes and manifests itself by inhibiting cell proliferation in seminiferous tubules (Sorokman et al., 2019). In the patient, erectile function and normal development of the sexual glands and organs are preserved, and the genetic ability of spermatozoa to fertilize an egg cell may be present or absent.

Results

The patient was discharged with an improved condition, and he has been informed about recommendations for lifestyle modifications, preventive measures, and annual screenings.

Discussion

The peculiarity of this clinical case is the combination of hypothalamic syndrome with the mosaic variant of Klinefelter syndrome. The issue of screening and early diagnosis of prediabetes, diabetes, and other endocrine pathologies in

this patient remains relevant. The elevation of circulating insulin levels and the development of insulin resistance with the hypothalamic syndrome is possible in the future. If we consider the pathomechanism of metabolic disorders in HS, it is necessary to note an increase in the level of leptin, which resembles leptin resistance. Leptin levels, combined with dysfunction of the autonomic nervous system and insulin resistance, lead to metabolic disorders and metabolic syndrome in the future (Müller et al., 2022). In addition to obesity, the hypothalamic syndrome also includes arterial hypertension, and these two conditions are risk factors for atherosclerosis (Ziegler et al., 2019). With Klinefelter syndrome, there is also an increased risk of developing type 2 diabetes and metabolic syndrome. So, according to recent research, individuals with KS have elevated levels of irisin (a protein produced in response to physical activity) which leads to an increased risk of visceral obesity and insulin resistance regardless of testosterone levels (Radellini et al., 2022). Irisin is a myokine that participates in the thermogenesis of adipose tissue and acts as an insulin-sensitizing hormone. It is believed that irisin improves glucose and lipid metabolism in the liver, promotes the functioning of β -cells in the pancreas, and helps reduce insulin resistance and the risk of type 2 diabetes (Waseem et al., 2022). However, data on the correlation between the level of irisin and metabolic complications are controversial. Some studies have shown a direct correlation, while others have shown an inverse relationship between the level of irisin and visceral obesity, insulin resistance, and type 2 diabetes (Radellini et al., 2022). Thus, it can be assumed that with prolonged elevation of irisin levels, resistance to irisin may develop, although this issue requires further investigation.

In the case of hypothalamic syndrome, the secretion of leptin by adipose tissue increases, leading to leptin resistance, disruption of the mechanism of energy saturation, and progression to obesity. A high level of leptin increases the risk of developing breast cancer, and the likelihood of this disease is also increased in patients with Klinefelter syndrome. Visceral obesity leads to insulin resistance and, as a result, metabolic

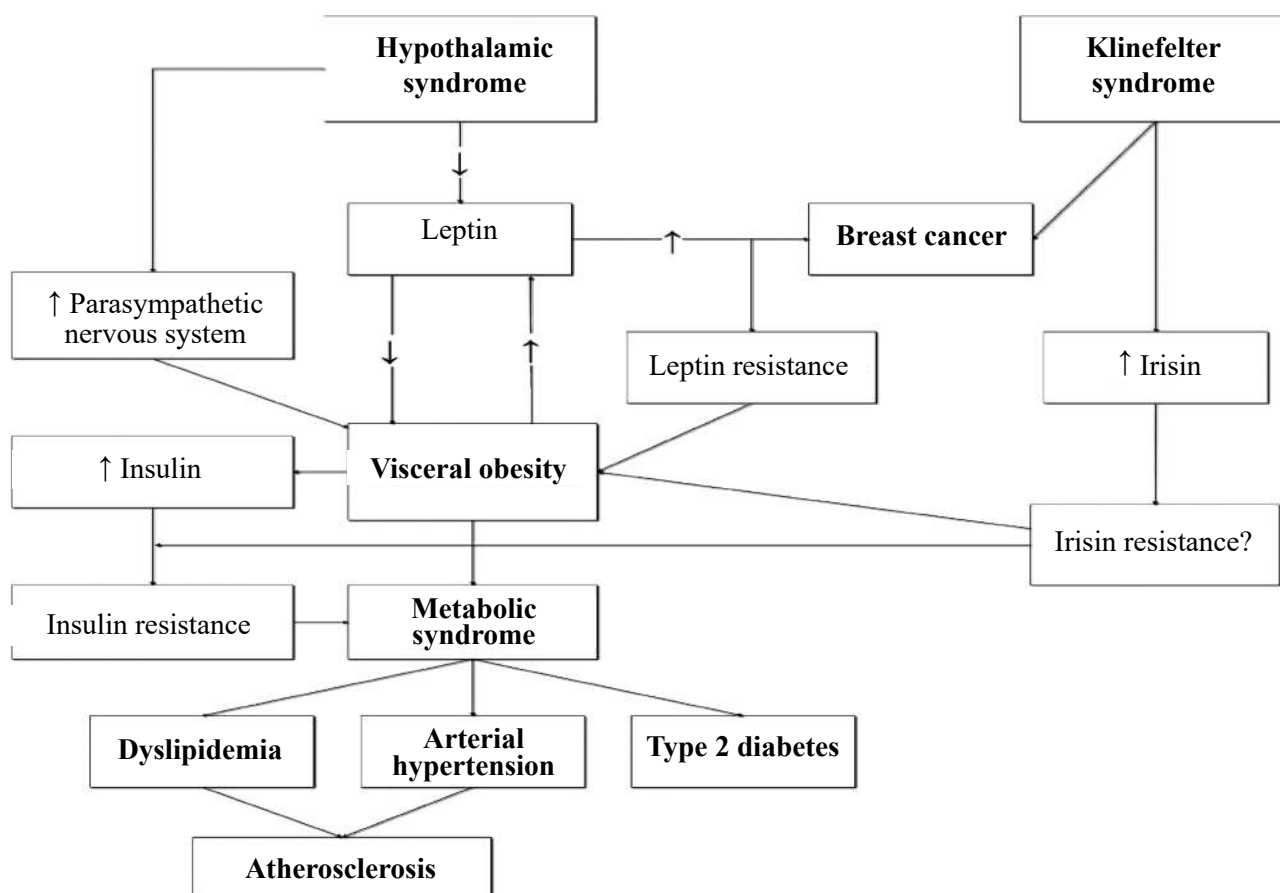


Fig. 1. Pathogenesis of the interconnection between HS and KS.

syndrome, which includes arterial hypertension, type 2 diabetes, and dyslipidemia. Patients with KS have an increased level of irisin, and there is an increased risk of developing obesity and insulin resistance regardless of hypogonadism. The described mechanism of pathophysiological changes in the body determines a high risk of developing diabetes in the presence of hypothalamic syndrome associated with Klinefelter syndrome.

Conclusions

Therefore, the combination of hypothalamic syndrome with Klinefelter syndrome is a rare, complicated clinical variant of the condition that can lead to dysmetabolic complications and an increased risk of developing related pathologies. Therefore, a detailed study of the mechanisms of the interconnection of these pathologies is necessary, which will allow the development of new treatment methods, prevent complications, and conduct screening for type 2 diabetes and breast cancer. It is necessary to determine the prognosis

for fertility, control, and compensation of possible reproductive dysfunctions to ensure the patient's high quality of life and socialization.

Financing

This study did not receive any external funding.

Conflict of interest

There is no conflict of interest that could compromise the impartiality of the research.

Consent to publication

Written informed consent was obtained from the patient for the use of research data and publication of this work, in accordance with the guidelines of the scientific publication ethics committee.

ORCID ID and author contributions

[0000-0001-9321-3053](https://orcid.org/0000-0001-9321-3053) (A, B, D) Maryna Kys

[0000-0001-5378-5735](https://orcid.org/0000-0001-5378-5735) (A, B, D) Yurii-Daniel Halushko

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

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

REFERENCES

- Matsumoto and Anawalt (2020). Clinical features, diagnosis, and management of Klinefelter syndrome.
- Müller, H. L., Tauber, M., Lawson, E. A., Özyurt, J., Bison, B., Martinez-Barbera, J. P., Puget, S., Merchant, T. E., & van Santen, H. M. (2022). Hypothalamic syndrome. Nature reviews. Disease primers, 8(1), 24. <https://doi.org/10.1038/s41572-022-00351-z>
- Radellini, S., Guarnotta, V., Sciabica, V., Pizzolanti, G., & Giordano, C. (2022). Metabolic Profile in a Cohort of Young Sicilian Patients with Klinefelter's Syndrome: The Role of Irisin. International journal of endocrinology, 2022, 3780741. <https://doi.org/10.1155/2022/3780741>
- Sorokman et al., 2019. Klinefelter syndrome in children and adolescents: combination of genetics and endocrinology. International Journal of Endocrinology. 15. 223-229. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.15.3.2019.172108>
- Waseem, R., Shamsi, A., Mohammad, T., Hassan, M. I., Kazim, S. N., Chaudhary, A. A., Rudayni, H. A., Al-Zharani, M., Ahmad, F., & Islam, A. (2022). FNDC5/Irisin: Physiology and Pathophysiology. Molecules (Basel, Switzerland), 27(3), 1118. <https://doi.org/10.3390/molecules27031118>
- Wen, J., Yin, R., Chen, Y., Chang, J., Ma, B., Zuo, W., Zhang, X., Ma, X., Feng, M., Wang, R., Ma, W., & Wei, J. (2021). Hypothalamus-Pituitary Dysfunction as an Independent Risk Factor for Postoperative Central Nervous System Infections in Patients With Sellar Region Tumors. Frontiers in endocrinology, 12, 661305. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.661305>
- Ziegler, T., Abdel Rahman, F., Jurisch, V., & Kupatt, C. (2019). Atherosclerosis and the Capillary Network; Pathophysiology and Potential Therapeutic Strategies. Cells, 9(1), 50. <https://doi.org/10.3390/cells9010050>

Клінічний випадок гіпоталамічного синдрому, асоційований з синдромом Клайнфельтера

Кись Марина¹, Галушко Юрій¹, Єрохович Вікторія²

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

²Кафедра ендокринології, Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, м.Київ, Україна

Adress for correspondence:

Kys Maryna

E-mail: marina.kis6868@ukr.net

Анотація: у статті описано клінічний випадок гіпоталамічного синдрому, асоційованого з вродженим захворюванням - синдромом Клайнфельтера в 21-річного пацієнта. Вивчалися дисметаболичні ускладнення на фоні ендокринної та генетичної патології. Синдром Клайнфельтера було діагностовано в пацієнта у 10-ти річному віці, виявлено каріотип 47XXY/46XY, мозаїчний варіант. На фоні наявності рідкісної генетичної патології в 15 років почали наростати прояви гіпоталамічного синдрому пубертатного періоду: акне, стрії рожевого кольору на латеральних ділянках живота та молочних залозах, гінекомастія, надлишкова вага. Загально-клінічні лабораторні дослідження, показники вуглеводного обміну, статеві й тиреоїдні гормони не відрізнялися від референтних значень. Рівень кортизолу в крові 23,4 мкг/дл, децю перевищував верхню межу референтних значень (4,30-22,4 мкг/дл), що вказує на стан помірного гіперкортицизму. З боку серцево-судинної системи відмічалися прояви дисметаболичної кардіоміопатії, яка ускладнювалася стійкою артеріальною гіпертензією II ступеня. Особливістю клінічного випадку є поєднання ендокринної патології з генетичною, що обумовлює специфічний зовнішній вигляд пацієнта, наявність дисметаболичних ускладнень без порушень вуглеводного обміну при ожирінні III ступеню. Прискорення темпів пубертату, яке часто відбувається при гіпоталамічному синдромі, не відбувалося через супутній гіпоандрогенний вплив супутнього синдрому Клайнфельтера (СК). За умови наявності гіпоталамічного синдрому

в пацієнта відмічався пізній розвиток вторинних статевих ознак, що більш характерно для СК, при цьому збережена нормальна розумова активність, що при мозаїчній формі даної генетичної патології спостерігається рідко. Також клінічною особливістю є відсутність типових проявів гіпогонадізму в постпубертатному періоді, що підтверджується нормальним рівнем чоловічих та жіночих статевих гормонів у крові, що не характерно зазвичай для синдрому Клайнфельтера. Враховуючи особливість даного клінічного випадку, може бути збережена фертильність пацієнта. Окрім наявних дисметаболічних ускладнень у хворого та метаболічного синдрому, відмічається високий ризик розвитку цукрового діабету 2 типу, атеросклерозу, остеопорозу, раку молочних залоз - через взаємне обтяження двох синдромів. Саме тому важливим є вивчення питання щодо поєднання цих двох патологій, можливих наслідків та шляхів їх подолання, щоб покращити клінічні прогнози та якість життя пацієнта.

Ключові слова: Генетичний синдром, гінекомастія, метаболічний синдром, ожиріння, цукровий діабет.



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: 616.248-036.1:575.015-025.25**[https://doi.org/10.32345/USMYJ.4\(142\).2023.19-27](https://doi.org/10.32345/USMYJ.4(142).2023.19-27)**

Received: July 18, 2023

Accepted: October 04, 2023

Analysis of the association of bronchial asthma clinical course with ER22/23EK and TTH111I polymorphic variants in the glucocorticoid receptor gene**Kachkovska Vladyslava**

Sumy State University, Sumy, Ukraine

Adress for correspondence:

Kachkovska Vladyslava

E-mail: vlady_dytko@ukr.net

Abstract: bronchial asthma (BA) is one of the important and urgent medical and social problems of our time due to the high incidence and prevalence, which keep increasing. This is a typical multifactorial disease determined by the influence of external factors and genetic predisposition. The combination of these numerous factors determines the phenotypic heterogeneity of bronchial asthma. Identification of asthma phenotypes was based mainly on clinical variables; however, further identification of clinical phenotypes revealed their genetic heterogeneity. Accordingly, the determination of genetic marker data for clinical phenotypes of bronchial asthma will improve the diagnostic capabilities of preventive and evidence-based medicine in the future. The objective of the study was to determine the features of the course of early-onset and late-onset BA depending on the ER22/23EK and Tth111I polymorphisms in the glucocorticoid receptor gene and to supplement modern data on the role of genetic factors in BA onset and the severity for various phenotypes. We examined 553 BA patients and 95 apparently healthy individuals. All of them had previously signed an informed consent form. BA diagnosis, severity, and control level were determined according to the GINA recommendations-2016 and its later versions and the Decree of the Ministry of Health of Ukraine No. 868 issued on 08 October 2013. Respiratory function was studied using Kardioplus diagnostic suite (Ukraine). The patients were divided into two clinical groups according to the BA onset: Group I included 282 patients with late-onset asthma, and Group II included 271 patients with early-onset asthma. The Bioethics Committee of the Medical Institute of Sumy State University approved the study. The ER22/23EK (rs 6189/6190) and Tth111I (rs10052957) polymorphic variants in the glucocorticoid receptor (GR) gene were determined using polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism analysis. Statistical analysis of obtained results was performed using SPSS-17 program. A statistically significant difference was observed in the distribution of genotypes for the ER22/23EK and Tth111I polymorphisms in the GR gene depending on BA severity, with a higher frequency of minor alleles in both cases in patients with severe BA ($\chi^2 = 6.09$; $p = 0.048$ and $\chi^2 = 15.8$; $p = 0.001$, respectively). The relative risk of severe BA did not depend on the ER22/23EK polymorphism in the GR gene; however, it was 3.63 times higher in the carriers of the TT genotype for the Tth111I polymorphism vs. carriers of the major allele homozygotes. The risk of severe disease in early-onset and late-onset BA depended on the Tth111I polymorphism in the GR gene; in the recessive model, it increased by 3.7 times for early-onset asthma and by 3.5 times – for late-onset asthma. Analysis of ER22/23EK (rs 6189/6190) and Tth111I (rs10052957) polymorphic variants in the GR gene demonstrated their possible correlation not only with the increased risk of BA, but also with certain phenotypes and severity of the disease.

Keywords: [Bronchial Asthma](#), [Clinical Course](#), [Disease](#), [The Glucocorticoid Receptor Gene](#), ER22/23EK and Tth111I polymorphisms

Introduction

Bronchial asthma (BA) is known to be one of the important and urgent medical and social problems of our time due to the high incidence and prevalence, which keep increasing. This is a typical multifactorial disease determined by the influence of external factors and genetic predisposition. The combination of these numerous factors determines the phenotypic heterogeneity of bronchial asthma (Moffatt et al, 2015). Identifying asthma phenotypes was based mainly on clinical variables; however, further identification revealed their genetic heterogeneity (Azim et al, 2020; De Nijs et al, 2013). The structure of genetic factors of BA depends on the age of onset. It is confirmed by the results of genome-wide association studies, which are specific for the phenotypes of early-onset and late-onset BA. The established genetic independent associations were specific for early-onset and late-onset asthma, and only a small amount was shared by these BA types (Ferreira et al, 2019). The genetic predisposition to early-onset and late-onset asthma phenotypes was proven: genes determine the pathogenesis of the immune response, the nature of inflammation, and, accordingly, affect the severity of the disease. A differentiated study of genomic associations with the age of BA onset can help to identify risks for a certain phenotype of the disease, which will generally contribute to understanding the distinctions in pathogenesis, the clinical course of early-onset and late-onset BA, and approaches to treatment (Tan et al, 2015; Tan et al, 2016; Souza et al, 2014).

We chose to study the ER22/23EK and Tth111I polymorphic variants of the glucocorticoid receptor (GR) gene due to the fact that a number of studies demonstrated their role in the development of BA, disease control, airway remodeling, and the effectiveness of background therapy (Fu et al, 2018; Panek et al, 2013). The ER22/23EK polymorphism is always associated with the T allele of the TthIII polymorphism, and this haplotype, in turn, is associated with relative resistance to GCs and a favorable metabolic profile (Van Rossum et al, 2004). However, these associations show low

reproducibility in different studies, and thus, clinical application of the results of genetic testing for these GR gene polymorphisms requires further research (Szczepankiewicz et al, 2008). The main reasons why the clinical significance of this polymorphism has not been confirmed in various studies are the heterogeneity of the population, insufficient sample size, and inappropriate characteristics of the comparison groups (Ilmarinen et al, 2015; Kaur et al, 2019).

It is assumed that common genetic factors and, accordingly, common mechanisms are involved in the formation of certain phenotypes of the disease, i.e., clinical features and severity. A differentiated approach to the study of genomic associations with the age of asthma onset can help to identify risks for a certain phenotype of the disease, which will contribute to determining the clinical course features and treatment approaches (Mohamed et al, 2015).

Aim

The objective of the study was to determine the features of the course of early-onset and late-onset BA depending on the ER22/23EK and Tth111I polymorphisms in the GR gene and to supplement modern data on the role of genetic factors in BA onset and the severity of various phenotypes.

Materials and Methods

553 patients with bronchial asthma were examined. All of them had previously signed an informed consent form. The control group consisted of 95 apparently healthy individuals. BA diagnosis, severity, and control level were determined according to the GINA recommendations-2016 and its later versions and the Decree of the Ministry of Health of Ukraine No. 868 issued on 08 October 2013 (GINA report, 2020). Respiratory function was studied using Kardioplus diagnostic suite (Ukraine). The patients were divided into two clinical groups according to the BA onset: Group I included 282 patients with late-onset asthma, and Group II included 271 patients with early-onset asthma. The Bioethics Committee of the Medical Institute of Sumy State University approved the study. The ER22/23EK (rs 6189/6190) and

Tth111I (rs10052957) polymorphic variants in the GR gene were determined using polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism analysis. Statistical analysis of obtained results was performed using SPSS–17 program.

Results

Among the 553 patients examined, 88 (15.9%) subjects had a mild disease, 175 (31.7%) subjects had a moderate disease, and 290 (52.4%) had a severe disease. For further analysis, patients with a mild and moderate BA course were combined into a non-severe BA group (n = 263). Taking into account the results of clinical studies on the association of the GR gene SNPs with asthma onset and severity, as well as with the development of resistance to basic asthma therapy, we investigated the distribution of genotypes for the ER22/23EK and TthIII polymorphisms in the GR gene in non-severe BA group vs. severe BA group (Table 1).

Table 1. Distribution of genotypes for the ER22/23EK and TthIII polymorphisms in the glucocorticoid receptor gene depending on BA severity

Genotype	BA severity			
	Non-severe BA, n = 263		Severe BA, n = 290	
	n	%	n	%
rs 6189/6190				
GG	243	92.4	253	87.2
AG	20	7.6	33	11.4
AA	0	0	4	1.4
$\chi^2 = 6.09; p = 0.048$				
rs10052957				
CC	100	38.0	128	44.1
CT	135	51.3	105	36.2
TT	28	10.6	57	19.7
$\chi^2 = 15.8; p = 0.001$				

A statistically significant difference was observed in the distribution of genotypes for the ER22/23EK and TthIII polymorphisms in the GR gene depending on BA severity (p = 0.048; p = 0.001). Thus, patients with severe disease

had AG and AA genotypes for the ER22/23EK polymorphism in the GR gene more often vs. patients with a non-severe disease. Among the 553 subjects, only 4 homozygous carriers of the minor allele had a severe course. At the same time, we found out that the carriers of the TT genotype for the TthIII polymorphism in the GR gene were twice as many among the patients with a severe disease vs. among the patients with a non-severe disease. Table 2 represents the severe BA risk analysis using a binary logistic regression in four inheritance models.

Table 2. The risk of severe asthma depending on the ER22/23EK and Tth111I polymorphisms in the glucocorticoid receptor gene

Model	Pobs	ORobs (95% CI)	AIC
ER22/23EK			
Dominant	0.32	0.72 (0.39 – 1.4)	16.33
Recessive	0.62	0.65 (0.12 – 4.75)	17.07
Super-dominant	0.39	0.74 (0.39 – 1.5)	16.57
Additive	0.31	0.76 (0.44 – 1.33)	16.31
Tth111I polymorphism			
Dominant	0.6	0.88 (0.55– 1.41)	32.03
Recessive	0.001	3.63 (1.63 – 9.67)	21.35
Super-dominant	0.01	0.51 (0.32 – 0.82)	24.39
Additive	0.23	1.22 (0.88 – 1.7)	30.85

The relative risk estimation of developing severe asthma depending on the ER22/23EK polymorphism in the GR gene revealed no statistically significant correlation in any model of inheritance. At the same time, the TthIII polymorphism in the GR gene was found to have a statistically significant association with severe BA in recessive (p = 0.001) and super-dominant models of inheritance (p = 0.01). The risk of severe BA in the minor allele homozygotes was 3.63 times higher vs. major allele homozygotes.

Analysis of the frequency of genotypes for ER22/23EK and Tth111I polymorphisms in the GR gene with regard to BA severity and the age of onset are shown in Table 3.

To study the association of ER22/23EK and Tth111I polymorphisms in the GR gene with the risk of severe disease in early-onset and late-onset

Table 3. The ER22/23EK and Tth111I polymorphisms in the glucocorticoid receptor gene in BA patients with regard to BA severity and the age of onset

ER22/23EK polymorphism					Tth111I polymorphism				
Early onset									
Parameter	Non-severe BA, n = 91		Severe BA, n = 180		Parameter	Non-severe BA, n = 91		Severe BA, n = 180	
Genotype	n	%	n	n	Genotype	n	%	n	n
GG	89	97.8	163	90.6	CC	51	56.0	74	41.3
AG	2	2.2	15	8.3	CT	30	31.9	70	38.5
AA	0	0	2	1.1	TT	11	12.1	36	21.2
$\chi^2 = 4.98; p = 0.083$					$\chi^2 = 5.92; p = 0.05$				
Allele	%		%		Allele	%		%	
G	98.6		95.2		C	71.7		60.6	
A	1.4		4.8		T	28.3		39.4	
Late onset									
Parameter	Non-severe BA, n = 172		Severe BA, n = 110		Parameter	Non-severe BA, n = 172		Severe BA, n = 110	
Genotype	n	%	n	%	Genotype	n	%	n	%
GG	154	89.5	90	81.8	CC	53	30.8	56	50.9
AG	18	10.5	18	16.4	CT	106	61.6	35	31.8
AA	0	0	2	1.8	TT	13	7.6	19	17.3
$\chi^2 = 6.08; p = 0.05$					$\chi^2 = 24.51; p = 0.001$				
Allele	%		%		Allele	%		%	
G	95.3		87.9		C	59.4		64.9	
A	4.7		12.1		T	40.6		35.1	

BA, a statistical analysis was performed with regard to four models of inheritance (Table 4).

The relative risk estimation for the recessive, super-dominant, and additive models showed no statistically significant correlation between the ER22/23EK polymorphism in the GR gene and the risk of severe course of early-onset BA. In the dominant model, the protective role of this polymorphism was revealed ($p = 0.04$). No association was established between the studied polymorphism and the severity of late-onset BA.

In the recessive model of inheritance, an association was observed between the Tth111I polymorphism in the GR gene and a 3.7-fold increase in relative risk of developing severe early-onset BA ($p = 0.001$) and a 3.5-fold increase in relative risk of developing severe late-onset BA ($p = 0.01$). A reduction in the risk of developing severe disease

in early-onset and late-onset BA was found in the super-dominant model ($p = 0.03$; $p = 0.001$).

Discussion

The objective of the study was to determine the features of the course of early-onset and late-onset BA depending on the ER22/23EK and Tth111I polymorphisms in the GR gene and to supplement modern data on the role of genetic factors in BA onset and the severity of various phenotypes.

Preliminary results of assessing the frequency of genotypes for the ER22/23EK and Tth111I polymorphisms in the GR gene with regard to the age of BA onset and risks of developing early-onset and late-onset BA phenotypes revealed a significant difference in allele and genotype distribution for the ER22/23EK polymorphism between patients with early-onset and late-

Table 4. The risk of severe disease in early-onset and late-onset BA depending on the ER22/23EK and Tth111I polymorphisms in the glucocorticoid receptor gene

Model	P _{obs}	OR _{obs} (95% CI)	AIC	P _{obs}	OR _{obs} (95% CI)	AIC
	Early onset			Late onset		
ER22/23EK polymorphism in the glucocorticoid receptor gene						
Dominant	0.04	0.46 (0.22 – 0.97)	15.65	0.38	1,39(0.67 – 2.92)	15.4
Recessive	0.46	0.47 (0.06 – 4.0)	19.26	0.97	1.04 (0.12 – 8.86)	16.18
Super-dominant	0.06	0.47 (0.22 – 1.04)	16.3	0.36	1.43 (0.66 – 3.12)	15.35
Additive	0.05	0.53 (0.28 – 1.0)	15.95	0.44	1.28 (0.68 – 2.44)	15.58
TTH111I polymorphism in the glucocorticoid receptor gene						
Dominant	0.96	0.9 (0.6 – 1.6)	29.47	0.28	0.7 (0.4 – 1.3)	28.36
Recessive	0.001	3.7 (1.6 – 10.2)	19.18	0.01	3.5 (1.4 – 9.8)	21.97
Super-dominant	0.03	0.6 (0.3 – 0.9)	24.47	0.001	0.4 (0.2 – 0.8)	20.93
Additive	0.13	1.3 (0.9 – 1.9)	27.17	0.61	1.1 (0.8 – 1.6)	29.29

onset disease ($p = 0.035$); on the other side, we found no statistically significant difference in the distribution of alleles and genotypes for the ER22/23EK polymorphism in the GR gene in patients with asthma disregarding age of onset and in apparently healthy individuals ($\chi^2 = 4.14$; $p = 0.126$) and no significant association with BA risk in all models of inheritance (Kachkovska et al, 2023). Analysis of the association between the ER22/23EK polymorphism in the GR gene and different BA phenotypes showed no correlation in patients with late-onset asthma, while patients with early-onset asthma had decreased BA risk in the dominant and recessive models ($p = 0.01$). In addition to this, we revealed a statistically significant difference in the distribution of genotypes for the ER22/23EK polymorphism in the GR gene depending on BA severity due to the higher frequency of AG and AA genotypes in patients with severe asthma vs. patients with non-severe asthma. The risk of developing severe asthma did not depend on the ER22/23EK polymorphism in the GR gene. After adjusting by the age of onset, we detected a significant difference in the distribution of genotypes for the ER22/23EK polymorphism in the GR gene depending on BA severity only in patients with late-onset BA, which was confirmed by a higher frequency of AG heterozygotes and the minor AA allele homozygotes in patients with a severe

course of the disease. Along with this, in dominant and recessive models of inheritance, a protective role of the ER22/23EK polymorphism in the GR gene was observed in terms of the risk of severe early-onset BA. At the same time, no correlation was found in terms of late-onset BA in any model of inheritance.

Preliminary analysis of BA risk with no regard to age of onset in recessive homozygotes showed a 2.69-fold increase vs. major allele homozygotes ($p = 0.02$) (Kachkovska, 2023). Taking into account the age of BA onset, we found a significant difference in the distribution of alleles and genotypes for the Tth111I polymorphism in the GR gene with regard to onset age ($p = 0.006$); also, we revealed no association between the development of late-onset asthma and Tth111I polymorphism in the GR gene, but demonstrated a statistically significant association with the risk of early-onset asthma in the dominant ($p = 0.02$) and super-dominant ($p = 0.001$) models. A statistically significant difference was observed in the distribution of genotypes for the Tth111I polymorphism in the GR gene depending on the severity in patients with severe asthma vs. patients with non-severe asthma. At the same time, severe BA risk was 3.63 times higher in the carriers of the TT genotype for the Tth111I polymorphism vs. carriers of the major allele homozygotes. We found a significant difference in genotype distribution for

the Tth111I polymorphism in the GR gene only in late-onset BA patients: there was a 1.9 times higher frequency of homozygous carriers of the minor allele among patients with severe BA vs. patients with non-severe BA. The risk of severe disease in early-onset and late-onset BA depended on the Tth111I polymorphism in the GR gene and in the recessive model, it increased by 3.7 times for early-onset asthma and by 3.5 times – for late-onset asthma.

The Tth111I polymorphism in the GR gene plays an important role in the development of both allergic and non-allergic asthma and correlates with a specific profile of asthma control according to ACT™, which was demonstrated by Panek et al.: the T allele correlated with the risk of developing certain BA phenotypes, i.e., severe allergic and severe non-allergic BA, and the level of its control according to ACT (Panek et al, 2013).

At the same time, no significant difference was found in the distribution of alleles and genotypes for rs6189/90 (Arg23Lys) and rs10052957 (-3807 C/T or Tth111I) polymorphisms in the GR gene in patients with severe BA who were treated with high doses of inhaled glucocorticoids to maintain BA control and in patients with moderate BA who were treated with low doses (Szczepankiewicz et al, 2008). A study in the Serbian population on the association of the ER22/23EK polymorphism in the GR gene with COPD and the daily dose of inhaled glucocorticoids showed no significant difference in the distribution of genotypes and alleles between patients with COPD and healthy individuals ($p > 0.05$). It was also revealed that the heterozygous genotype was associated with a higher daily dose of inhaled GCs compared to the carriers of the wild-type ER22/23EK polymorphism ($p = 0.047$) (Mohamed et al, 2015). M. Panek studied one of the possible mechanisms of the correlation between the severity of BA, resistance to glucocorticoids and Tth111I and ER22/23EK polymorphisms in the GR gene by assessing the TGF- β 1 mRNA expression level in patients with BA and healthy volunteers (2015). The Tth111I polymorphism in the GR gene was shown to correlate significantly ($p = 0.0115$) with the TGF- β 1 mRNA expression level. In particular, the TT and SS genotypes were associated with an increase and decrease in the level of TGF- β 1 mRNA expression, respectively. In

the case of the occurrence of Tth111I polymorphic forms of the GR gene, a decreased ability of glucocorticoids to inhibit the expression of TGF- β 1 can be observed. ER22/23EK polymorphism did not influence the TGF- β 1 mRNA expression level (Panek et al, 2015).

Conclusions

A statistically significant difference was observed in the distribution of genotypes for the ER22/23EK and Tth111I polymorphisms in the GR gene, depending on BA severity.

The frequency of AG and AA genotypes for the ER22/23EK polymorphism in the GR gene and the TT genotype for the Tth111I polymorphism in the GR gene was higher in patients with severe asthma vs. patients with non-severe asthma.

The relative risk of severe BA did not depend on the ER22/23EK polymorphism in the GR gene; however, it was 3.63 times higher in the carriers of the TT genotype for the Tth111I polymorphism vs. carriers of the major allele homozygotes.

We detected a significant difference in the distribution of genotypes for the ER22/23EK polymorphism in the GR gene depending on BA severity only in patients with late-onset BA, which was confirmed by a higher frequency of AG heterozygotes and the minor AA allele homozygotes in patients with a severe course of the disease. We found a significant difference in genotype distribution for the Tth111I polymorphism in the GR gene only in late-onset BA patients: there was a 1.9 times higher frequency of homozygous carriers of the minor allele among patients with severe BA vs. patients with non-severe BA.

In dominant and recessive models of inheritance, a protective role of the ER22/23EK polymorphism in the GR gene was observed in terms of the risk of severe early-onset BA. For late-onset BA, there was no correlation found in any inheritance model.

The risk of severe disease in early-onset and late-onset BA depended on the Tth111I polymorphism in the GR gene; in the recessive model, it increased by 3.7 times for early-onset asthma and by 3.5 times – for late-onset asthma.

Funding

This research received no external funding.

Conflict of Interest

The authors have no conflicts of interest to declare.

Consent to Publication

The author has obtained consent to publish the results of the study.

ORCID ID and author contribution

[0000-0002-9563-5425](https://orcid.org/0000-0002-9563-5425) (A, B, C, D, E, F)

Vladyslava Kachkovska

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

Azim, A., Freeman, A., Lavenu, A., Mistry, H., Haitchi, H. M., Newell, C., Cheng, Y., Thirlwall, Y., Harvey, M., Barber, C., Pontoppidan, K., Dennison, P., Arshad, S. H., Djukanovic, R., Howarth, P., & Kurukulaaratchy, R. J. (2020). New Perspectives on Difficult Asthma; Sex and Age of Asthma-Onset Based Phenotypes. *The journal of allergy and clinical immunology. In practice*, 8(10), 3396–3406.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.05.053>

De Nijs, S. B., Venekamp, L. N., & Bel, E. H. (2013). Adult-onset asthma: is it really different?. *European respiratory review: an official journal of the European Respiratory Society*, 22(127), 44–52. <https://doi.org/10.1183/09059180.00007112>

Ferreira, M. A. R., Mathur, R., Vonk, J. M., Sz wajda, A., Brumpton, B., Granell, R., Brew, B. K., Ullemar, V., Lu, Y., Jiang, Y., 23andMe Research Team, eQTLGen Consortium, BIOS Consortium, Magnusson, P. K. E., Karlsson, R., Hinds, D. A., Paternoster, L., Koppelman, G. H., & Almquist, C. (2019). Genetic Architectures of Childhood- and Adult-Onset Asthma Are Partly Distinct. *American journal of human genetics*, 104(4), 665–684. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2019.02.022>

Fu, G., Fu, L., Cai, Y., Zhao, H., & Fu, W. (2018). Association between polymorphisms of glucocorticoid receptor genes and asthma: A meta-analysis. *Cellular and molecular biology (Noisy-le-Grand, France)*, 64(5), 13–23.

Global strategy for asthma management and prevention 2020. Available from: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report_-final_-wms.pdf

Ilmarinen, P., Tuomisto, L. E., & Kankaanranta, H. (2015). Phenotypes, Risk Factors, and Mechanisms of Adult-Onset Asthma. *Mediators of inflammation*, 2015, 514868. <https://doi.org/10.1155/2015/514868>

Kachkovska V. V. (2023). ER22/23EK and TTH111I polymorphic variants in the glucocorticoid receptor gene in patients with bronchial asthma. *Polski merkuriusz lekarski : organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego*, 51(4), 398–402. <https://doi.org/10.36740/Merkur202304115>

Kachkovska, V., Kovchun, A., Kovchun, V., Klisch, I., Marchuk, O., Dudchenko, I., & Prystupa, L. (2023). ER22/23EK and TTH111I polymorphisms in the glucocorticoid receptor gene in patients with bronchial asthma with regard to the age of onset. *Georgian medical news*, (334), 94–97.

Kaur, R., & Chupp, G. (2019). Phenotypes and endotypes of adult asthma: Moving toward precision medicine. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 144(1), 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.05.031>

Moffatt, M. F., Gut, I. G., Demenais, F., Strachan, D. P., Bouzigon, E., Heath, S., von Mutius, E., Farrall, M., Lathrop, M., Cookson, W. O. C. M., & GABRIEL Consortium (2010). A large-scale, consortium-based genomewide association study of asthma. *The New England journal of medicine*, 363(13), 1211–1221. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0906312>

Mohamed, N. A., Abdel-Rehim, A. S., Farres, M. N., & Muhammed, H. S. (2015). Influence of glucocorticoid receptor gene NR3C1 646 C>G polymorphism on glucocorticoid resistance in asthmatics: a preliminary study. *Central-European journal of immunology*, 40(3), 325–330. <https://doi.org/10.5114/ceji.2015.54594>

Panek, M., Jonakowski, M., Ziolo, J., Wieteska, L., Malachowska, B., Pietras, T., Szemraj, J., & Kuna, P. (2016). A novel approach to understanding the role of polymorphic forms of the NR3C1 and TGF-β1 genes in the modulation of the expression of IL-5 and IL-15 mRNA in asthmatic inflammation. *Molecular medicine reports*, 13(6), 4879–4887. <https://doi.org/10.3892/mmr.2016.5104>

Panek, M., Pietras, T., Fabijan, A., Milanowski, M., Wieteska, L., Górski, P., Kuna, P., & Szemraj, J. (2013). Effect of glucocorticoid receptor gene polymorphisms on asthma phenotypes. *Experimental and therapeutic medicine*, 5(2), 572–580. <https://doi.org/10.3892/etm.2012.809>

Panek, M., Pietras, T., Fabijan, A., Ziolo, J., Wieteska, L., Malachowska, B., Fendler, W., Szemraj, J., & Kuna, P. (2015). The NR3C1 Glucocorticoid Receptor Gene Polymorphisms May Modulate the TGF-beta mRNA Expression in Asthma Patients. *Inflammation*, 38(4), 1479–1492. <https://doi.org/10.1007/s10753-015-0123-3>

Souza, M. C., Martins, C. S., Silva-Junior, I. M., Chriguer, R. S., Bueno, A. C., Antonini, S. R., Silva, W. A., Jr, Zago, M. A., Moreira, A. C., & Castro, M. d (2014). NR3C1 polymorphisms in Brazilians of Caucasian, African, and Asian ancestry: glucocorticoid sensitivity and genotype association. *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia*, 58(1), 53–61. <https://doi.org/10.1590/0004-2730000002868>

Szczepankiewicz, A., Breborowicz, A., Sobkowiak, P., & Popiel, A. (2008). No association of glucocorticoid receptor polymorphisms with asthma and response to glucocorticoids. *Advances in medical sciences*, 53(2), 245–250. <https://doi.org/10.2478/v10039-008-0042-8>

Tan, D. J., Walters, E. H., Perret, J. L., Burgess, J. A., Johns, D. P., Lowe, A. J., Lodge, C. J., Hayati Rezvan, P., Simpson, J. A., Morrison, S., Thompson, B. R., Thomas, P. S., Feather, I., Giles, G. G., Hopper, J. L., Abramson, M. J., Matheson, M. C., & Dharmage, S. C. (2016). Clinical and functional differences between early-onset and late-onset adult asthma: a population-based Tasmanian Longitudinal Health Study. *Thorax*, 71(11), 981–987. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-208183>

Tan, D. J., Walters, E. H., Perret, J. L., Lodge, C. J., Lowe, A. J., Matheson, M. C., & Dharmage, S. C. (2015). Age-of-asthma onset as a determinant of different asthma phenotypes in adults: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Expert review of respiratory medicine*, 9(1), 109–123. <https://doi.org/10.1586/17476348.2015.1000311>

Van Rossum, E. F., Voorhoeve, P. G., te Velde, S. J., Koper, J. W., Delemarre-van de Waal, H. A., Kemper, H. C., & Lamberts, S. W. (2004). The ER22/23EK polymorphism in the glucocorticoid receptor gene is associated with a beneficial body composition and muscle strength in young adults. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 89(8), 4004–4009. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-031422>

Аналіз асоціації клінічного перебігу бронхіальної астми з ER22/23EK і Tth111I поліморфними варіантами гена глюкокортикоїдного рецептора

Качковська Владислава

Сумський державний університет, Суми, Україна

Address for correspondence:

Kachkovska Vladyslava

E-mail: vlady_dytko@ukr.net

Анотація: бронхіальна астма (БА) є однією із важливих і актуальних медико-соціальних проблем сучасності, що зумовлено високою захворюваністю та поширеністю, а також їх зростанням. Це захворювання є типовим мультифакторним, розвиток якого зумовлений впливом зовнішніх чинників та генетичною схильністю. Поєднання даних чисельних чинників зумовлює фенотипову гетерогенність БА. Виділення фенотипів астми ґрунтувалося в основному на клінічних змінних, однак, у подальшому ідентифікація клінічних фенотипів з'ясувала і їх генетичну гетерогенність. Відповідно визначення даних генетичних маркерів клінічних фенотипів бронхіальної астми дозволить покращити діагностичні можливості превентивної та доказової медицини у майбутньому. Мета дослідження полягала у встановленні особливості перебігу ранньої та пізньої БА залежно від ER22/23EK і Tth111I поліморфізму гена глюкокортикоїдного рецептора та доповненні сучасних даних щодо ролі генетичних чинників не лише у виникненні БА, а і у тяжкості перебігу різних фенотипів захворювання. Обстежено 553 хворих на БА та 95 практично здорових осіб, котрі висловили згоду на участь у дослідженні. Діагноз БА, тяжкість перебігу, ступінь контролю встановлювали згідно із рекомендаціями GINA-2016 та її наступних версій та Наказу МОЗ України №868 від 08.11.2013 р. Функцію зовнішнього дихання вивчали за допомогою діагностичного комплексу «Кардіоплюс» (Україна). Пацієнтів розподілено на дві клінічні групи залежно від віку дебюту БА: I група, яка включала 282 хворих із пізнім дебютом астми, II група – 271 хворих із раннім початком. Дослідження було схвалено Комісією з питань біоетики медичного інституту Сумського державного університету. Визначення ER22/23EK (rs 6189/6190) і Tth111I (rs10052957) поліморфних варіантів гена глюкокортикоїдного рецептора (ГР) проводили за допомогою полімеразно-ланцюгової реакції з наступним аналізом рестрикційних фрагментів. Статистичний аналіз отриманих результатів проводили за допомогою SPSS-17 програми. Установлено вірогідну відмінність у розподілі генотипів за ER22/23EK та Tth111I поліморфізмами гена ГР залежно від тяжкості перебігу БА, із вищою частотою мінорних алелей у обох випадках у хворих із тяжкою БА ($\chi^2 = 6,09$; $p = 0,048$, $\chi^2 = 15,8$; $p = 0,001$, відповідно).

Відносний ризик розвитку тяжкої БА не залежить від ER22/23EK поліморфізму гена ГР, але у пацієнтів носіїв ТТ генотипу за TthIII поліморфізмом гена ГР був у 3,63 рази вищий, ніж у гомозигот за основним алелем. Ризик розвитку тяжкого перебігу БА із раннім і пізнім дебютом залежав від Tth111I поліморфізму гена ГР та зростав щодо ранньої астми у 3,7 рази у рецесивній моделі та у 3,5 рази щодо пізньої БА у рецесивній моделі. Визначення поліморфних варіантів ER22/23EK (rs 6189/6190) і Tth111I (rs10052957) гена ГР продемонструвало їх можливий зв'язок не лише із зростанням ризику виникнення БА, але і зв'язок із визначеними фенотипами та тяжкістю перебігу.

Ключові слова: бронхіальна астма, ген глюкокортикоїдного рецептора, перебіг, ER22/23EK і Tth111I поліморфізми.



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: 616-092.19-06-07

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.4\(142\).2023.28-36](https://doi.org/10.32345/USMYJ.4(142).2023.28-36)

Received: April 17, 2023

Accepted: October 14, 2023

Antisynthetase syndrome: a case report and review of the literature

Fiialkovska Olesia¹, Karasevska Tetiana², Ivashkivskiy Oleksiy³, Potomka Ruslana³,
Novytska Hanna³, Dzhus Marta^{2,3}

¹Student of Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

²Internal Medicine Department №2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

³Communal non-commercial enterprise «Olexandrivska Clinical Hospital of Kyiv», Ukraine

Address for correspondence:

Fiialkovska Olesia

E-mail: fiialkovska.olesia@gmail.com

Abstract: *antisynthetase syndrome is a rare autoimmune disease characterized by interstitial lung disease, non-erosive arthritis, myositis, Raynaud's disease, and/or "mechanic hand" when autoantibodies directed against aminoacyl-tRNA synthetases are detected. Antisynthetase syndrome belongs to the group of idiopathic inflammatory myopathies and is the so-called overlap myositis. The article provides the latest literature data on the diagnostic value of myositis-specific autoantibodies based on a literature review for the period from 2013 to 2023 using the scientometric databases MEDLINE/PubMed, Wiley Online Library, and Scopus. Data from the literature show that certain myositis-specific autoantibodies, namely anti-PL-7 and anti-PL-12, can affect the risk of developing interstitial lung disease, and determine the course and prognosis of the disease. The presence of interstitial lung disease in patients with myositis correlates with increased morbidity and mortality. The article describes a clinical case of the debut of the antisynthetase syndrome from interstitial lung disease, which was falsely diagnosed as a coronavirus disease. The patient's condition improved only because of using glucocorticoids, which the patient stopped taking over time, which led to the worsening of pulmonary symptoms, the appearance of new clinical signs of damage to the joints and skin, progressive decrease in muscle function, and dysphagia. After an examination in the rheumatology department, based on the presence of interstitial lung disease in the patient - fibrotic alveolitis, which was confirmed by computer tomography, myositis, arthritis, characteristic skin changes, the presence of antinuclear antibodies, anti-SS-A/Ro52, specific antisynthetase antibodies (Jo-1, Pl-7, Pl-12), the diagnosis of the antisynthetase syndrome was established. A detailed laboratory and instrumental examination made it possible to rule out a paraneoplastic process at the time of examination. The prescribed treatment included pulse therapy with methylprednisolone and cyclophosphamide, which led to improvement in the patient's condition. The work carried out emphasizes the need for interdisciplinary interaction of pulmonologists, rheumatologists, and infectious disease specialists at the stage of verification of the final diagnosis and the therapy appointment. Achieving clinical and laboratory remission of the disease requires long-term monitoring by a rheumatologist.*

Keywords: [Autoantibodies](#), [Idiopathic Inflammatory Myopathy](#), [Lung Diseases](#), [Antibodies](#)

Introduction

Idiopathic inflammatory myopathies (IIMs) are a heterogeneous group of systemic autoimmune rheumatic disorders characterized by progressive muscle weakness, histological changes in the form of inflammatory infiltrates of various degrees of severity in muscle tissue, and possible concomitant extra muscular lesions, mostly of the skin, lungs and joints (Lundberg IE et al., 2017). The incidence is approximately 5 per 100,000 people per year, and the annual prevalence can range from 15 to 33 per 100,000 people. This group of diseases includes polymyositis, dermatomyositis, necrotic autoimmune myopathy, sporadic myositis with inclusions, and overlap myositis (including antisynthetase syndrome). More than 50% of all patients with IIMs have unique autoantibodies, some of which are specific for myositis and some of which are simply associated with myositis. They are usually called myositis-specific autoantibodies (MSAs) and myositis-associated autoantibodies (MAAs), respectively (Hallowell RW, Danoff SK, 2023).

MSAs are highly specific for myositis and are used for differential diagnosis and determination of clinical variants of the disease, such as antisynthetase syndrome. The most common MSAs are synthetase antibodies directed against aminoacyl-tRNA synthetases: histidyl-tRNA synthetase (anti-Jo-1), glycyl-tRNA synthetase (anti-EJ), threonyl-tRNA synthetase (anti-PL-7), alanyl-tRNA synthetase (anti-PL-12), asparaginyl-tRNA synthetase (anti-KS), isoleucyl-tRNA synthetase (anti-OJ), tyrosyl-tRNA synthetase (anti-HA/YRS) and phenylalanyl-tRNA synthetase (anti-ZO). The antisynthetase syndrome is characterized by the formation of antisynthetase autoantibodies and the presence of one or more of the following signs: inflammatory myopathy, interstitial lung disease (ILD), arthritis, Raynaud's syndrome, fever or changes in the skin of the palms (flaking, cracking and redness), known as «mechanic hands». The prevalence of detection of antisynthetase antibodies among dermatomyositis patients is 15-20% for anti-Jo1, 5-10% for anti-PL-7, and less than 5% for anti-PL-12. In particular, anti-PL-7 and anti-PL-12 are most associated with ILD (Alfajri N. et al., 2021). Anti-MDA5 antibodies are detected quite often, from 6.9% to 40.6% of cases, with

rapidly progressive ILD in combination with skin lesions. Anti-MDA5 antibodies are more common in the Asian population and among patients with clinically amyopathic dermatomyositis, besides their presence is associated with rapidly progressive ILD and a high mortality rate in these cohorts. Classical skin changes are associated with the presence of MDA-5 autoantibodies: palmar papules, deep ulcers with clear edges, and areas of skin necrosis (Hallowell RW, Danoff SK, 2023).

The classical MSA associated with dermatomyositis is anti-Mi-2, and its presence is associated with a good response to glucocorticoid treatment and a good prognosis (Satoh M. et al., 2017).

There are recommendations to repeat the determination of autoantibodies for all patients with signs of myositis and/or ILD, as seeing the entire spectrum of autoantibodies cannot be detected at the beginning of the disease. The frequency of detection of the main groups of autoantibodies in IIM and the clinical manifestations associated with them are shown in the table.

It is worth noting that patients with a newly established diagnosis of IIM should undergo an examination to exclude malignant neoplasms (Hallowell RW, Paik JJ, 2022). Cancer of the lungs, ovaries, mammary gland, colon, prostate gland, and cervix, as well as hematological malignancies, are most often detected. In paraneoplastic myositis, damage to the skin and muscle lesions is often severe, sometimes in the absence of other signs of connective tissue involvement, such as ILD, or may be asymptomatic in the presence of MAAs. First of all, this applies to patients who have autoantibodies with a high affinity to the paraneoplastic process, namely: anti-NXP2, anti-TIF1 γ/α . The prevalence of anti-TIF1 γ/α in dermatomyositis associated with cancer ranges from 22% to 100% (Satoh M. et al., 2017). Patients with IIM require an examination to rule out malignancy at the time of diagnosis and subsequently with a frequency of 1 time in 3 years. The scope of examinations may include tumor markers and PET/CT.

Aim

The purpose of this study was to demonstrate a clinical case of antisynthetase syndrome, to analyze the stages of diagnosis verification, the value of laboratory markers and instrumental studies,

Table. The frequency of detection of the main groups of autoantibodies in IIM and the clinical manifestations associated with them

Autoantibodies	Frequency	Clinical manifestations
Anti-Jo1	20-30%	Myositis with progressive lung damage and skin rash (~50% of patients); "mechanic hands" and Raynaud's syndrome
Anti-PL7	2-5%	Myositis with severe manifestations of ILD, heliotropic rash, possible pericardial effusion.
Anti-PL12	2-5%	Isolated ILD with mild manifestations of myositis, Raynaud's syndrome
Anti-EJ	< 1%	
Anti-OJ	< 1%	Severe myopathy, less frequent Raynaud's syndrome
Anti- Ks	< 1%	Isolated ILD
Anti-ZO	< 1%	
Anti-HA	< 1%	
Antibodies are associated with overlap myositis		
Anti-SS-A/ Ro52/Ro60	50-70% together with anti-Jo1	Associated with Sjogren's syndrome, SLE and systemic scleroderma. Double positivity of Ro52 and Jo-1 is a high risk of paraneoplastic process.
Anti-PM/ Scl	Up to 10%	Combination of myositis and scleroderma, accompanied by muscle weakness, interstitial lung disease and skin lesions.
Anti- Ku	8-10%	Associated with systemic scleroderma, SLE; high frequency of ILD with low tolerance to GCs
Anti-U1RNP	20-30%	Signs of myositis, scleroderma and systemic lupus erythematosus; glomerulonephritis and pulmonary hypertension are possible
Dermatomyositis -associated antibodies		
Anti Mi-2	5-10%	DM with the appearance of a classic skin rash
Anti-MDA5	15-30%	Skin rash without muscle damage (hypomyopathic or amyopathic dermatomyositis); Sometimes rapidly progressive ILD
Anti-NXP2	10-15%	Mild and moderate muscle damage with myalgia , classic skin rash, distal extensor weakness and edema, as well as dysphagia; increased risk of paraneoplastic process
Anti-TIF1	Up to 20%	A strong connection with the paraneoplastic process; mild muscle damage with severe skin damage.

Notes: The table is adapted from RW Hallowell, JJ Paik, 2022. ILD – interstitial lung disease; DM - dermatomyositis; SLE - systemic lupus erythematosus; GC - glucocorticoids.

to evaluate the effectiveness of the proposed treatment, and, based on it, to conduct a literature review of the latest data on modern methods of diagnosis and treatment.

Description of a clinical case

A 70-year-old patient was admitted to the rheumatology department of the "Olexandrivska Clinical Hospital of Kyiv" in February 2023 with complaints of constant marked weakness in the muscles of the upper and lower limbs, difficulty in getting out of bed, walking, and raising the arms, pain in joints, difficulty swallowing both solid and

liquid food, dry cough and shortness of breath with minimal physical activity, a significant decrease in appetite and weight loss.

She has considered herself sick since March 2022. At that time, the patient was temporarily evacuated to another region of Ukraine due to martial law. A cough, shortness of breath, and increased body temperature gradually appeared. During the laboratory examination, an increase in markers of systemic inflammation (ESR, CRP) and AST was noted. The patient underwent a computer tomography of the chest cavity, which

revealed foci of increased density of the «ground glass opacities» type with unclear confluent contours – bilateral polysegmental pneumonia. PCR was conducted for SARS-CoV-2 and despite the negative result, the infectious disease specialist diagnosed: Coronavirus disease (COVID-19), bilateral polysegmental pneumonia. The patient was hospitalized at the place of temporary stay, and treatment was started according to the guideline, and it should be noted that without positive dynamics. Seeing the increasing signs of ILD and a drop in saturation, glucocorticoids (GCs) – methylprednisolone 500 mg IV were prescribed for five days, which led to improvement of the condition. It is recommended to continue oral methylprednisolone at a dose of 48 mg with a gradual decrease until withdrawal. In August, GCs stopped taking it. Difficulties in self-care and movement gradually arose due to weakness in the muscles of the upper and lower limbs, the patient continued to be bothered by a cough, and shortness of breath increased. In connection with the worsening of her condition, the patient was hospitalized in the rheumatology department.

During an objective examination: the patient moves slowly, has a «duck» gait, cannot get out of bed or climb the stairs by herself, cannot keep her upper limbs raised and cannot dress. It is difficult for the patient to raise his head and turn in bed. Erythema, hyperkeratosis, peeling and cracks in the skin of the palms, purple spots over the metacarpal-phalangeal and proximal interphalangeal joints (Fig. 1), symmetrical weakness and pain during palpation in the muscles of the upper shoulder girdle and thighs, pain upon palpation and swelling of the ankle-foot and proximal interphalangeal joints of the hand. On both sides, weakened breathing, crepitation, and wheezing of various calibers over the lower lobes of the lungs were heard, and a decrease in SaO₂ to 91% was also determined. During the laboratory examination, an increase in acute-phase parameters was determined (ESR – 45 mm/h, CRP – 43 mg/l), mild anemia (hemoglobin – 119g/l, erythrocytes – $3.9 \times 10^{12}/l$, leukocytes – $7.0 \times 10^9/l$, platelets – $408 \times 10^9/l$). Biochemical analysis revealed an increase in the activity of muscle enzymes in blood serum: CPK – 1800 U/l, AST – 175 U/ml, ALT – 181 U/ml, LDH – 570 U/l; other parameters are within normal limits:

creatinine – 67 mkmol /l, urea – 7.8 mkmol/l, uric acid – 245 mkmol/l, bilirubin – 11.5 mkmol/l. General analysis of urine was without pathology. The QuantiFERON test was negative. There were conducted studies: ECG, ultrasound of abdominal organs and kidneys, pelvis, mammography – without clinically significant changes; on echocardiography – pulmonary hypertension of the II degrees, relative insufficiency of the tricuspid valve. The immunological examination revealed positive SS-A/Ro52 IgG antibodies, histidyl-tRNA-synthetase (Jo1) IgG antibodies, threonyl-tRNA-synthetase (PL-7) IgG antibodies, alanine- tRNA-synthetase (PL-12) IgG antibodies, Ring-dependent-synthetase (Ro-52) of IgG antibodies; the rest of the antibodies (Mi-2 IgG antibodies, Ku-IgG antibodies, complex PM- Sc IgG antibodies) were negative.

Computer tomography of the chest revealed signs of bilateral ILD: the parenchyma of both lungs was unevenly compacted in the «ground glass opacities» type almost along its entire length with the presence of compaction of the interlobular and intralobular membranes, reticular changes and areas of subpleural linear consolidation, the changes were more noticeable in the lower lung fields (Fig. 2).

MRI of muscles and biopsy to detect inflammation in muscle tissue and electroneuromyography to confirm primary muscle damage (Lundberg IE et al., 2016) are essential and recommended for the diagnosis of IIM. In the given clinical case, these examinations were not performed because, according to the EULAR/ACR 2017 classification criteria, the probability of IIM was $\geq 100\%$.

The conducted studies (ultrasound of the abdominal cavity and kidneys, pelvis, mammography, and computer tomography of the chest) made it possible to rule out paraneoplastic syndrome at the time of examination. The diagnosis was established based on the presence of ILD, myositis, arthritis, characteristic skin changes and of specific anti-synthetase antibodies: Antisynthetase syndrome, anti-SS-A/Ro52, Jo1, PL-7, PL-12 positivity, chronic course, active phase, III degrees of activity, with damage to the proximal group of muscles of the upper and lower limbs, neck, pharynx (dysphagia), skin (Gottron's sign), joints (arthritis, arthralgia), lungs (interstitial lung disease – fibrosing alveolitis).

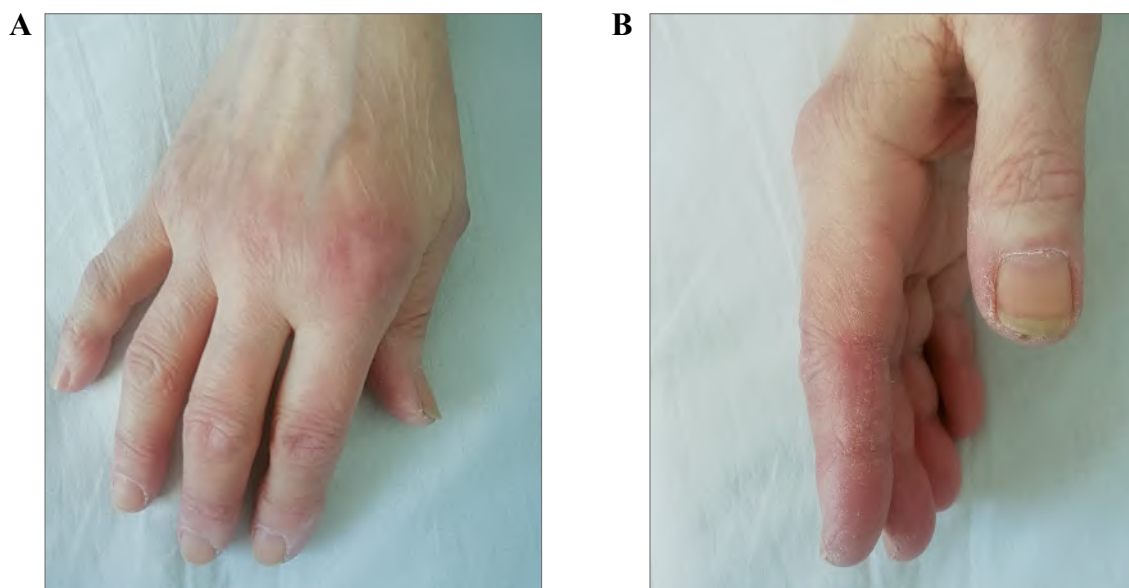


Fig. 1. Gottron's sign: purple spots over the calcaneal-phalangeal and proximal interphalangeal joints (A); changes in the skin of the palms: erythema, hyperkeratosis, peeling, cracks (B) – «mechanic's hand»

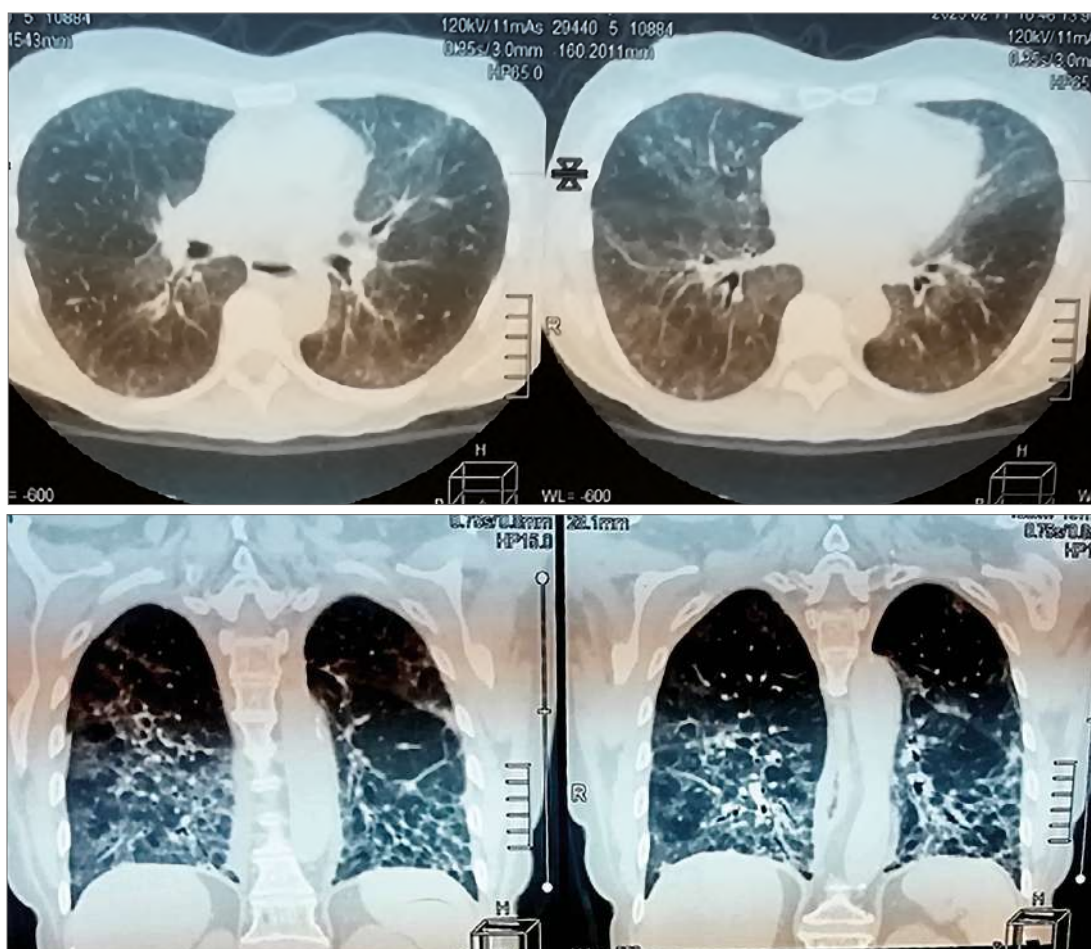


Fig. 2. CT image of the patient's lung. Changes according to the type of «ground glass opacities» with signs of cellularity in the basal and subpleural areas of both lungs with the presence of compaction of interlobular and intralobular membranes, reticular changes and areas of subpleural linear consolidation, changes are more noticeable in the lower lung fields.

The patient was treated with methylprednisolone at a dose of 1000 mg for three consecutive days in combination with cyclophosphane at the rate of 0.6 g/m² (900 mg) once by intravenous administration due to severe dysphagia. As a result of the treatment, the improvement of the condition was noted: reduction of muscle weakness, improvement of muscle function, the gradual restoration of self-care, reduction of dysphagia phenomena, the disappearance of pain and swelling of joints, reduction of cough and shortness of breath, an increase in tolerance to physical exertion.

During the control laboratory examination, positive dynamics were also observed: a decrease in acute-phase indicators (ESR – 20 mm/h, CRP – 20 mg/l), a significant decrease in the activity of muscle enzymes (CPK – 105 U/l; LDH – 400 U/l), normalization of AST – 32 U/l, ALT – 29 U/l, as well as increase and stabilization of SaO₂ within 98%. It is recommended to continue by GCs therapy (36 mg of methylprednisolone per os) for three weeks, then gradually reducing the dose to the minimum possible depending on the clinical situation; continue cyclophosphamide intravenous administration once every four weeks during six months; conduct regular monitoring of the effectiveness of the prescribed therapy and possible side effects every 3-4 weeks; in the future, the transition to oral immunosuppressive therapy is planned.

Discussion

Management of patients with IIM is a complex task. First of all, difficulties arise in diagnosis, because sometimes the manifestation of the disease from non-specific symptoms postpones the consultation of a rheumatologist. When establishing a diagnosis, it is important to use classification criteria. The first classification criteria of IIM were introduced in 1975 by Bohan and Peter (Bohan A., Peter JB, 1975), which subsequently underwent modification based on new diagnostic possibilities and obtaining information about the disease. Current EULAR/ACR criteria for adult and juvenile IIM and their main subgroups were published in 2017 (Lundberg IE et al., 2017). An online calculator for evaluating clinical manifestations, accompanying laboratory and instrumental data, and muscle biopsy results are convenient, which was also used in the above clinical case ([http://](http://www.imm.ki.se/biostatistics/calculators/iim/)

www.imm.ki.se/biostatistics/calculators/iim/).

The conducted literature search covers articles for the period from 2013 to 2023 using scientometric databases MEDLINE/ PubMed, ScienceDirect, Wiley Online Library, and Scopus. Search requests included keywords: «antisynthetase syndrome», «autoantibodies», «interstitial lung disease», and «idiopathic inflammatory myopathy». The final analysis included two hundred six pre-selected sources and thirteen review articles, the full text of which is available in English. Also was used the classification criteria of IIM published for the first time (Bohan A., Peter JB, 1975) and the modern EULAR/ACR criteria for adult and juvenile IIM and their main subgroups published in 2017 (Lundberg IE et al., 2017).

The presented clinical case and the conducted literature analysis demonstrate the possible debut of the disease with ILD. It is worth remembering that the cause of ILD can be systemic diseases of the connective tissue, particularly IIM. Lung damage in patients with the antisynthetase syndrome is registered in 70%-90% of cases. In addition, it is the main cause of mortality, which is due to the weakness of the respiratory muscles, autoimmune inflammation of the lung tissue, and the development of aspiration pneumonia against the background of dysphagia (Huang K., Aggarwal R., 2020). The age of onset of the disease is over 60 years, and a malignant neoplasm is also an independent predictor of unfavorable prognosis (Chatterjee S., Prayson R., Farver C., 2013).

According to the literature, the detection of MSAs and MAAs is associated with certain clinical manifestations, the nature and degree of severity of damage to internal organs, and the prognosis of the disease (see table). MSAs targets mainly the cytoplasmic aminoacyl-tRNA synthetase enzymes, the Mi-2 nuclear helicase protein, and the signal recognition particle of the cytoplasmic complex. The latter is associated with immune-mediated necrotic myopathy, while anti-Mi2 is more common in dermatomyositis. Their presence is associated with an acute onset of the disease and a lower mortality rate. Jo-1 antisynthetase antibodies may predict mild to moderate muscle damage with progressive lung damage and characteristic skin involvement, such as mechanic's hand and Raynaud's syndrome. The detection frequency of anti-Jo-1 antibodies

in the case of IIM reaches 20-30%. In the case of antisynthetase syndrome approaches up to 75% and it is a strong predictor of developing ILD (70-90%) (Marin FL, Sampaio HP, 2019). Detection of accompanying antisynthetase antibodies, namely anti-PL-7 and anti-PL-12, significantly worsens the prognosis of ILD. It is also worth noting that in patients with the antisynthetase syndrome, the appearance of anti-Ro/SSA antibodies is associated with a severe course. Cytoplasmic antigen Ro/SSA has two polypeptide components: Ro52 and Ro60, autoantibodies to both of which are usually observed in systemic connective tissue diseases (Basuita M. et al., 2022).

Among MAAs, anti-Ro52 antibodies have attracted a lot of attention due to their importance for prognosis and defining therapeutic strategies. The Ro52 is biochemically and immunologically distinct from Ro60 and is considered more immunogenic. The Anti-Ro52 is present in approximately 30% of cases of IIM and has a strong association with antisynthetase antibodies. It is found in 40–72% of patients with antisynthetase syndrome and may not be accompanied by clinical signs of Sjogren's syndrome. It is known that patients with detected anti-PL-7, anti-PL-12, and anti-EJ have more often anti-Ro52, compared to anti-Jo-1-positive patients (Alenzi F.M., 2020). The presence of anti-Ro52 in patients with the antisynthetase syndrome is associated with more severe ILD, relapses, and refractory disease; however, the presence of this autoantibody was not associated with the degree of myositis, arthritis, or skin manifestations. Acute respiratory failure and the development of pulmonary fibrosis were more often observed in antisynthetase syndrome with anti-Ro52, especially in patients positive for anti-PL-7 (Huang K., Aggarwal R., 2020).

The presence of anti-Ku antibodies is more often associated with overlapping conditions, for example, overlap myositis with systemic scleroderma. The diagnosis of overlap myositis with systemic scleroderma is confirmed in the presence of appropriate clinical signs and anti-Pm/Scl.

Clinical recommendations for treating IIM include the appointment of GCs and immunosuppressive drugs (Glaubitz S., Zeng R., Schmidt J., 2020). Remission induction therapy consists of the appointment of high doses of GCs,

that is the use of pulse therapy, oral administration of 0.5-1 mg/kg of body weight with prednisolone, followed by a slight decrease to a maintenance dose (5-10 mg) and an attempt to cancel GCs over the next six months. Azathioprine 2-3 mg/kg/day or methotrexate 7.5-25 mg/week is used as basic first-line therapy. In case of a combination of IIM and ILD, GCs therapy along with mofetil mycophenolate 1-3 g/day, or tacrolimus 0.1-0.2 mg/kg/day, or cyclophosphamide is recommended. In patients resistant to treatment, intravenous immunoglobulin or rituximab is used. The effectiveness of the therapy is recommended to be evaluated based on the scale of clinical response to treatment in dermatomyositis and polymyositis in adults ACR/EULAR 2016, which is available in the form of an online calculator https://www.niehs.nih.gov/research/resources/imacs/response_criteria/adult.html

Conclusions

The antisynthetase syndrome is a rare rheumatological disease that belongs to IIM and is the so-called overlap myositis. ILD is one of the clinical manifestations of this syndrome. Misdiagnosis, as in the above clinical case, due to epidemiological vigilance regarding Covid-19, can lead to negative consequences because lung damage is the main cause of mortality in this group of patients. An example of an atypical debut of the disease presented with gradual worsening of pulmonary symptoms, progressive muscle damage, dysphagia, skin and joint involvement is presented. An error in the diagnosis during the initial contact of the doctor with the patient led to the progression of lung damage and deterioration of the patient's condition. This fact again emphasizes the need for a multidisciplinary team with the participation of pulmonologists, rheumatologists, and infectious disease specialists at the stage of verification of the final diagnosis. For differential diagnosis, an immunological study is essential because it determines the nature of the disease and predicts the severity of damage to internal organs. It is important to remember that the presence of specific antisynthetase antibodies (anti-PL-7, anti-PL-12) in combination with anti-Ro 52 affects the course, is associated with greater severity of ILD, worsens the prognosis, and requires intensification of therapy. At the same time, achieving clinical and

laboratory remission requires continued treatment under the supervision of a rheumatologist.

Financing

This study did not receive external funding.

Conflict of interests

When writing this article, the authors had no conflict of interest in any form.

Consent to publish

The patient's consent for publication was obtained. In this article, all personal data of the patient are hidden.

ORCID ID and author contribution

[0009-0000-3751-787X](https://orcid.org/0009-0000-3751-787X) (A, B, D) Fiialkovska Olesia

[0000-0003-3687-6218](https://orcid.org/0000-0003-3687-6218) (A, B, D, E, F) Tetiana Karasevska

[0000-0002-1487-1902](https://orcid.org/0000-0002-1487-1902) (B, E, F) Oleksiy I. Ivashkivskyi

[0000-0001-9719-323X](https://orcid.org/0000-0001-9719-323X) (A, B, E, F) Ruslana A. Potomka

[0000-0002-1630-8793](https://orcid.org/0000-0002-1630-8793) (A, B, E, F) Hanna L. Novytska

[0000-0002-7500-8520](https://orcid.org/0000-0002-7500-8520) (A, B, D, E, F) Marta B. Dzhus

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

LITERATURE

Alenzi FM (2020). Myositis Specific Autoantibodies: A Clinical Perspective. *Open access rheumatology: research and reviews*, 12, 9–14. <https://doi.org/10.2147/OARRR.S231195>

Alfajri, N., Mazahir, U., Chaudhri, M., & Miskoff, J. (2021). Anti-synthetase syndrome : a rare and challenging diagnosis for bilateral ground-glass opacities – a case report with literature review. *BMC pulmonary medicine*, 21 (1), 11. <https://doi.org/10.1186/s12890-020-01388-0>

Basuita M, Fidler LM. Myositis Antibodies and Interstitial Lung Disease. *J Appl Lab Med*. 2022 Jan 5;7(1):240-258. doi: 10.1093/jalm/jfab108. PMID: 34996093. (Basuita M. et al., 2022)

Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med* 1975; 292:344–7. 8. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). *N Engl J Med* 1975; 292:403–7

Brunasso, AM, Aberer, W., & Massone, C. (2014). New onset of dermatomyositis / polymyositis during anti -TNF- α therapies: a systematic literature review. *TheScientificWorldJournal*, 2014, 179180. <https://doi.org/10.1155/2014/179180>

Cavagna, L., Trallero-Araguás, E., Meloni, F., Cavazzana, I., Rojas-Serrano, J., Feist, E., Zanframundo, G., Morandi, V., Meyer, A., Pereira yes Silva, JA, Matos Costa, CJ, Molberg, O., Andersson, H., Codullo, V., Mosca, M., Barsotti, S., Neri, R., Scirè, C., Govoni, M., Furini, F., ... Gonzalez-Gay, MA (2019). Influence of Antisynthetase Antibodies _ Specificities he Antisynthetase Syndrome Clinical Spectrum Time Course. *Journal of clinical medicine*, 8 (11), 2013. <https://doi.org/10.3390/jcm8112013> (Cavagna L. and others, 2013);

Chatterjee, S., Prayson, R., & Farver, C. (2013). Antisynthetase syndrome: not just an inflammatory myopathy. *Cleveland Clinic journal of medicine*, 80 (10), 655–666. <https://doi.org/10.3949/ccjm.80a.12171>

Glaubitz, S., Zeng, R., & Schmidt, J. (2020). New insights into the treatment of myositis. *Therapeutic advances in musculoskeletal disease*, 12, 1759720X19886494. <https://doi.org/10.1177/1759720X19886494>

Hallowell, RW, & Danoff, SK (2023). Diagnosis and Management of Myositis-Associated Lung Disease. *Chest*, S0012-3692(23)00162-9. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2023.01.031>

Hallowell, RW, & Paik, JJ (2022). Myositis-associated interstitial lung disease: a comprehensive approach that diagnosis and management. *Clinical and experimental rheumatology*, 40(2), 373–383. <https://doi.org/10.55563/clinexprheumatol/brv11v>

Huang, K., & Aggarwal, R. (2020). Antisynthetase syndrome: A distinct disease spectrum. *Journal of scleroderma and related disorders*, 5 (3), 178–191. <https://doi.org/10.1177/2397198320902667>

Lundberg, IE, Miller, FW, Tjærnlund, A., & Bottai, M. (2016). Diagnosis and classification of idiopathic inflammatory myopathies. *Journal of internal medicine*, 280(1), 39–51. <https://doi.org/10.1111/joim.12524>

Lundberg, IE, Tjærnlund, A., Bottai, M., Werth, VP, Pilkington, C., Visser, M., Alfredsson, L., Amato, AA, Barohn, RJ, Liang, MH, Singh, JA, Aggarwal, R., Arnardottir, S., Chinoy, H., Cooper, RG, Dankó, K., Dimachkie, MM, Feldman, BM, Torre, IG, Gordon, P. International Myositis Classification Criteria Project consortium, The Euromyositis register and The Juvenile Dermatomyositis Cohort Biomarker Study and Repository (JDRG) (UK and Ireland) (2017). 2017 European League Against Rheumatism / American College of Rheumatology classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups. *Annals of the rheumatic diseases*, 76(12), 1955–1964. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-211468>

Marin, FL, & Sampaio, HP (2019). Antisynthetase Syndrome and Autoantibodies: A Literature Review and Report of 4 Cases. *The American journal of case reports*, 20, 1094–1103. <https://doi.org/10.12659/AJCR.916178>

Satoh, M., Tanaka, S., Ceribelli, A., Calise, SJ, & Chan, EK (2017). A Comprehensive Overview of Myositis-Specific Antibodies: New and Old Biomarkers in Idiopathic Inflammatory Myopathy. Clinical reviews in allergy & immunology, 52(1), 1–19. <https://doi.org/10.1007/s12016-015-8510-y>

Антисинтеазний синдром: опис клінічного випадку та огляд літератури

Фіалковська Оlesia¹, Карасевська Тетяна², Івашківський Олексій³, Потьомка Руслана³, Новицька Ганна³, Джус Марта^{2,3}

¹Студентка Національного медичного університету імені О.О.Богомольця, м. Київ, Україна.

²Кафедра внутрішньої медицини №2, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м.Київ, Україна

³Комунальне некомерційне підприємство «Олександрівська клінічна лікарня м.Києва», Україна

Address for correspondence:

Fialkowska Olesia

E-mail: fialkowska.olesia@gmail.com

Анотація: антисинтеазний синдром – це рідкісне аутоімунне захворювання, яке характеризується наявністю інтерстиціального захворювання легень, неерозивного артриту, міозиту, хвороби Рейно та/або «руки механіка» при виявленні аутоантитіл спрямованих проти аміноацил-тРНК-синтеаз. Антисинтеазний синдром відноситься до групи ідіопатичних запальних міопатій і так званого оверлап-міозитом. В статті наведені останні літературні дані щодо діагностичного значення міозит-специфічних аутоантитіл на підставі проведеного літературного огляду за період з 2013 по 2023 роки, використовуючи наукометричні бази MEDLINE/PubMed, Wiley Online Library та Scopus. Дані літератури свідчать про те, що окремі міозит-специфічні аутоантитіла, а саме анти-PL-7, анти-PL-12, можуть впливати на ризик розвитку інтерстиціального захворювання легень, визначають перебіг та прогноз захворювання. Наявність інтерстиціального захворювання легень у пацієнтів з міозитом корелює з підвищенням захворюваності та смертності. В статті описано клінічний випадок дебюту антисинтеазного синдрому з інтерстиціальним захворюванням легень, який хибно діагностували як коронавірусну хворобу. Стан хворої покращився тільки на тлі застосування глюкокортикоїдів, прийом яких з часом пацієнтка припинила, що призвело до погіршення легеневої симптоматики, появи нових клінічних ознак ураження суглобів, шкіри, прогресивного зниження функції м'язів, дисфагії. Після обстеження в ревматологічному відділенні, на підставі наявності у хворої інтерстиціального захворювання легень – фіброзуючого альвеоліту, яке підтверджено при комп'ютерній томографії, міозиту, артриту, характерних змін шкіри, наявності антинуклеарних антитіл, анти SS-A/Ro52, специфічних антисинтеазних антитіл (Jo-1, PL-7, PL-12) встановлено діагноз антисинтеазний синдром. Детальне лабораторне та інструментальне дослідження дозволили на момент огляду виключити паранеопластичний процес. Призначене лікування включало пульс-терапію метилпреднізолоном та циклофосфан, що призвело до покращення стану хворої. Проведена робота підкреслює потребу у міждисциплінарній взаємодії пульмонологів, ревматологів, інфекціоністів на етапі верифікації остаточного діагнозу та призначення терапії. Досягнення клініко-лабораторної ремісії захворювання вимагає тривалого спостереження ревматолога.

Ключові слова: аутоантитіла, ідіопатичні запальні міопатії, інтерстиціальне захворювання легень.



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: 616.428-002.5-07
[https://doi.org/10.32345/USMJ.4\(142\).2023.37-41](https://doi.org/10.32345/USMJ.4(142).2023.37-41)

Received: June 21, 2023
Accepted: October 24, 2023

Approach to lymphadenopathy: how to diagnose tuberculosis lymphadenitis

Tanisha¹, Melnychuk Iryna², Sharayeva Maryna²

¹Medical Student Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

²Internal medicine department # 4, Bogomolets National Medical, Kyiv, Ukraine

Adress for correspondence:

Sharayeva Maryna

E-mail: malesha.kyiv@gmail.com

Abstract: lymphadenopathy is considered as abnormal finding local or generalized that can be caused by neoplasm or infection, as tuberculosis lymphadenitis. Cervical localization has prevalence in the variety of disorders, can has a similar kind of clinical presentation and to differentiate them becomes extremely difficult. We provided a case report of the new onset of extrapulmonary tuberculosis lymphadenitis in 42-year-old Indian man. The patient complained of multiply enlarged painful lymph nodes on left anterior neck and was also concerned about sore throat persistent for a year. Objective examination and analysis were without evident inflammatory signs. Previous ultrasound, pulmonary and abdominal CT-scan investigations also revealed conglomerate of left mediastinal lymph nodes, moderate splenomegaly. The preliminary diagnosis of lymphoma was excluded due to confirmation of typical tuberculosis lymphadenitis with specific testing and morphological changes of the resected lymphatic node. Sputum microscopy was found to be negative, which meant that the patient was negative for social transmission of tuberculosis. Affected lymph nodes resolved completely after appropriate therapy during one-year treatment. This case report of extrapulmonary tuberculosis highlights the importance of tissue diagnosis in unclear situations. We used clinical protocol for unspecified lymph node enlargement as complete history taking and physical examination that is preliminary for diagnosis, while laboratory tests, imaging diagnostic methods and tissue samplings are gold standard evaluation for definite lymphadenopathy. Tuberculosis lymphadenitis is popularly known as collar stud abscess and is the most common benign cause of cervical lymphadenopathy in endemic areas. This observation determined the details of the immunocompromised state of the patient, conclusion was supported by the evidence of Pseudomonas putida associated pharyngitis. The main differential signs between lymphoma as immunoproliferative disorder and infectious tuberculosis lymphadenitis were provided.

Key words: [Lymphadenopathy](#), [Tuberculosis](#), [Lymph Node](#), [Lymphadenitis](#), [Lymphoma](#).

Introduction

It is well-known that usual local increase in cervical lymphatic nodes (LN) is a consequence of infections of the upper respiratory tract, nasopharynx, infectious mononucleosis, tuber-

culosis as well as also necessary to exclude both lymphoproliferative tumors (lymphomas) and metastases in the LN of tumors of different localization (head and neck, lungs, mammary and thyroid glands) (Freeman, & Matto, 2020).

Aim

To show peculiarities of tuberculosis lymphadenitis diagnosis, to analyze the cause of misdiagnosis and to point out the details of immunocompromised state of the patient.

Case report

The 42-years old patient from India asked for general physician's appointment in private clinic in Kyiv. He complained of multiply enlarged painful LN on left anterior neck for almost two weeks and was also concerned about sore throat persistent for a year. He stopped smoking two years ago, consumes alcohol socially, his living condition and job were satisfactory. He didn't have any drug allergy, without surgeries or injuries, his family history was unremarkable. He had malaria in childhood and spine spondylosis previously which was well controlled by exercise.

After confirming lymphadenopathy (LAP) in a cervical area, we examined all the LN accessible for palpation: 1) location: anterior neck LN involved in the process 2) texture and tenderness: soft painful LN, even fluctuant that suggested progressive enlargement, typical for acute inflammation 3) mobility of the LN relative to the skin and surrounding tissues: fixed LN and conglomerates of the LN are found in patients with chronic inflammation or with malignancy, that have to be determinate.

Other objective examination was without evident inflammatory signs as cough, fever, chills, night sweats, weight loss and fatigue. While reviewing the latest tests results it was excluded the preliminary diagnosis of lymphoma against TB infection, therefore the further diagnostic work up consistent of: TB cito testing, HIV elisa test, TB quantiferon test, Genetic test for TB, Gene Xpert MTB/RIF test, anterior neck LN biopsy, TB microscopy of the resected LN, culture and sensitivity of the resected LN. We provided the main objective patient's results concerning of obvious diagnosis in that case report: The new onset extrapulmonary tuberculosis of lymphatic nodes (Table 1).

Discussion

TB is one of the most widespread systemic bacterial infectious diseases worldwide. The frequency of TB in underdeveloped nations is believed to coexist with poor hygiene environment.

TB chiefly affects the pulmonary system besides involving extrapulmonary locations comprising head and neck region, occurring in 0.05-5% of the patients with acquired immunodeficiency syndrome (Brown, & Skarin, 2004). The disease can begin acutely, with fever and severe intoxication, and the inflammatory process can spread from the LN to the subcutaneous tissue and skin. Chronic TB of the external LN is manifested by soft dense nodules, sometimes a chain of small nodules. One group of LN is affected more often: the cervical and submandibular LN diagnosed in children and adolescents, less often - in adults and the elderly, the axillary ones extremely rare as well as other localization. Tuberculous lymphadenitis is popularly known as collar stud abscess due to its proximity to the collar bone and its superficial resemblance to a collar stud, although this is just one of the five stages (Weinstock et al. 2018). The diagnosis consists of anamnesis (contact with patients with TB, pulmonary involvement and other organs, scars on the neck, eye diseases), objective data, tuberculin testing (sharply positive), detection of Mycobacterium tuberculosis in pus, punctate, cytological examination of punctures and histological analysis a biopsy for the diagnosis confirmation. The outcome of the disease depends on the timeliness of diagnosis, the form of LAP and the effectiveness of treatment. At a favorable course there are reduction and consolidation of the LN (sometimes with the subsequent petrification's formation in them), fistulas are closed. Drainage do not provide according to the effect from anti-tuberculosis medications: isoniazid, rifampicin, pyrazinamide, ethambutol. In our case due to appropriate treatment for almost 12 months the patient completely recovered, at regular follow-up visit one year later LN were not detected.

It is known, that seventy-five percent of all LAPs are localized, with more than 50% being seen in the head and neck area (Brown, & Skarin, 2004). Cervical LN are involved more often than the other lymphatic regions. Based on different geographical areas, the etiology is various, and TB is the main benign cause of LAP in adults and children in tropical areas. For the adequate diagnosis, the affected enlarged LN ≥ 1 cm in adults should be examined completely. Previous ultrasound, pulmonary & abdominal CT-scan

Table 1. Objective patient's results and their assessment

Objective	Data	Results assessment
Vital Signs Unremarkable	BP: 107/64 mm Hg PR= 70 RR=17 per/min SPO2=96%, T – 36,9°C, BMI = 19 kg/m ²	Appears healthy and responds appropriately throughout the exam. Lungs were clear for auscultation and percussion. Cardiac regular rhythm, S1 and S2, no murmur. Abdomen soft, non-tender in palpation. Negative Pasternatsky sign. No neurological deficit
CBC+ESR, Creatinine, BUN	Within normal range	Lymphoma? is doubtful
CRP	Elevated	Sign of inflammation
Pulmonary CT	Proliferative conglomerate of the left mediastinal lymph nodes	Sign of lymphadenopathy
Abdominal CT	Moderate splenomegaly	Malaria in childhood
HIV Elisa Test	Negative	Absence of HIV
TB Cito test	Indeterminate, more positive than negative	Suspicious
TB Quantiferon test	Positive	NIL (the control test) =0.12 IU/ml Referent range <8.0 TB1-antigen (CD4+) =0.68*IU/MI Ref.range <0.35 TB2-antigen (CD8+) =0.56*IU/ml Ref.range <0.35 Mitogen=5.03*IU/ml Ref.range <0.5
Anterior neck lymph biopsy	Pus, excised specimens: LN with thickened capsule, infiltrated by coalescent epithelioid histiocytic granuloma with areas of central caseous necrosis – “cottage cheese” consistency.	Morphological pattern responds to chronic necrotizing granulomatous lymphadenitis of TB etiology Positive (+++)
Resistance to Rifampicin	Negative	Sensitivity to treatment
Gene Xpert MTB/ RIF test	G+/R-	Gene for MBT was positive Resistant to Rifampicin – neg
2 TB Sputum microscopies	Negative	Negative for social transmission of TB
Treatment prescribed	Rifampicin 600mg Ethambutol – 1200 mg Isoniazid – 300 mg Pyrazinamide – 1500 mg	Follow-up visit after one-year treatment reveals an inactive extrapulmonary TB of lymph nodes, LN were not detected

investigations in our case revealed the proliferative conglomerate of left mediastinal LN, visceral and retro-visceral LAP and moderate splenomegaly that were very suspicious for general pathological involvement (Freeman, & Matto, 2020). Patient was also concerned about his sore throat persistent for a year. The throat was erythematous, without exudates, oral mucosa was dry. There was revealed of *Pseudomonas putida* associated chronic

pharyngitis in patient's case without definite complaints: is an uncommon cause of skin and soft tissue infections that is often associated with trauma or immunocompromised state. LN that are inaccessible to physical examination (mediastinal and retroperitoneal) can be assessed using imaging studies (radiography, ultrasonography, CT, PET-CT, MRI, scintigraphy). In equivocal cases histologic examination of the LN is necessary and

achieved through biopsy or excisional removal. Tissue diagnosis by fine needle aspiration biopsy or excisional biopsy is the gold standard evaluation (Brown, & Skarin, 2004; Freeman, & Matto, 2020).

The preliminary diagnosis of lymphoma in our case was excluded due to the confirmation of typical TB LAP with specific testing and morphological changes of the resected LN. Since lymphoma is cell-mediated immunodeficiency, it may result in infections with several pathogens, such as Mycobacterium species and the presence of these pathogens can precede lymphoma or even can contribute to its development (Centkowski et al. 2005). In lymphoma affected LN have a dense-elastic consistency, not fused with the skin, painless: supraclavicular and mediastinal LN are the most often affected. Thus, the main differences between suspicious LAP are (Table 2):

Table 2. Differential diagnosis between lymphoma and lymphadenitis

Lymphadenitis	Lymphoma
Surrounding inflammation	Sharply delineated
Heterogeneous structure of LN	Homogeneous disruption of LN
Central Liquefaction	Hypoechogenic on Ultrasound
Unilateral, often one level only	Several levels involvement
Tender/mobile LN	Non-tender/ non-mobile LN
Young age, adolescent	Adults, elderly persons
Favorable prognosis	Less favorable prognosis

Conclusion

Tuberculosis is still wide-spread in endemic areas, undeveloped countries, its extrapulmonary occurrence is often missed. Misdiagnosis or delay in diagnosis of TB and immunodeficiency patterns may occur because of similar signs and symptoms, such as fever, cough, loss of appetite, loss of weight, night sweats, hepatosplenomegaly and mediastinal lymphadenopathy. History of prior TB infection, residence in a country where TB is endemic, close contact with a TB patient, or positive tuberculin skin test should raise suspicion of extrapulmonary TB. Fine needle aspiration with polymerase chain reaction or culture may accurately identify cervical TB lymphadenitis as well as excisional biopsy. This case report highlights the risk of misdiagnosis of generalized lymphadenopathy and determinate the details of immunocompromised state of predisposed patient from endemic area.

Financing

Without external funding.

Conflict of interest

There is no potential conflict of interests.

Consent to publication

Patient gives consent to publication.

ORCID ID and authors contribution

[0009-0009-4132-1541](https://orcid.org/0009-0009-4132-1541) (B, C, D) Tanisha

[0000-0002-0659-1476](https://orcid.org/0000-0002-0659-1476) (E, F) Iryna Melnychuk

[0000-0002-8891-7336](https://orcid.org/0000-0002-8891-7336) (A, D, E, F) Maryna

Sharayeva

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

- Brown, J. R., & Skarin, A. T. (2004). Clinical Mimics of Lymphoma. *The Oncologist*, 9(4), 406–416. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.9-4-406>
- Centkowski, P., Sawczuk-Chabin, J., Prochorec, M., & Warzocha, K. (2005). Hodgkin's lymphoma and tuberculosis coexistence in cervical lymph nodes. *Leukemia & lymphoma*, 46(3), 471–475. <https://doi.org/10.1080/10428190400019891>
- Freeman AM, Matto P. Adenopathy. [Updated 2023 Feb 20]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513250/>
- Weinstock, M. S., Patel, N. A., & Smith, L. P. (2018). Pediatric Cervical Lymphadenopathy. *Pediatrics in review*, 39(9), 433–443. <https://doi.org/10.1542/pir.2017-0249>

Підхід до лімфаденопатії: як діагностувати туберкульозний лімфаденіт

Tanisha¹, Мельничук Ірина², Шараєва Марина²

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

²Кафедра внутрішньої медицини №4, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Address for correspondence:

Sharayeva Maryna

E-mail: malesha.kyiv@gmail.com

Анотація: лімфаденопатія розглядається як патологія місцевого або генералізованого характеру, що може бути спричинена новоутворенням або інфекцією, як туберкульозний лімфаденіт. Шийна локалізація переважає при різноманітних захворюваннях, може мати схожу клінічну картину і диференціювати їх стає вкрай важко. Ми представляємо випадок позалегенового туберкульозного лімфаденіту у 42-річного індійця. Хворий скаржився на багаторазово збільшені болючі лімфовузли на шії зліва, а також турбував біль у горлі, що не зникав протягом року. При об'єктивному огляді та загальних аналізах виражених ознак запального процесу не виявлено. При попередньому УЗД, комп'ютерній томографії легенів та черевної порожнини виявлено проліферативний конгломерат лімфатичних вузлів середостіння зліва, помірну спленомегалію. Попередній діагноз лімфоми виключено у зв'язку з підтвердженням типового туберкульозного лімфаденіту специфічними дослідженнями та морфологічними змінами видаленого лімфатичного вузла. Мікроскопія харкотиння виявилася негативною, що означало, що хворий не був схильним до соціального поширення туберкульозу. Уражені лімфатичні вузли повністю розсмокталися після відповідної терапії протягом року лікування. Цей випадок позалегенового туберкульозу підкреслює важливість діагностики тканин у незрозумілих ситуаціях. Ми застосували клінічний протокол при неуточненому збільшенні лімфатичних вузлів, оскільки повний збір анамнезу та фізикальне обстеження є попередніми для діагностики, тоді як лабораторні тести, візуалізаційні діагностичні методи та зразки тканин є золотим стандартом оцінки для точної лімфаденопатії. Туберкульозний лімфаденіт у народі відомий як абсцес шийі високого комірця і є найпоширенішою доброякісною причиною шийної лімфаденопатії в ендемічних регіонах. Подальше спостереження визначило деталі імунодефіцитного стану пацієнта, висновок підтверджено фарингітом, асоційованого з *Pseudomonas putida*. Наведено основні диференційні ознаки між лімфомою як імунопроліферативним захворюванням та інфекційним туберкульозним лімфаденітом.

Ключові слова: лімфатичні вузли, лімфаденопатія, лімфаденіт, лімфома, туберкульоз.



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: 616.349-007.64-002.3-06:616.94]-085:[616.98-036.22:578.834COVID19
[https://doi.org/10.32345/USMYJ.4\(142\).2023.42-47](https://doi.org/10.32345/USMYJ.4(142).2023.42-47)

Received: May 15, 2023

Accepted: September 12, 2023

Клінічний випадок успішного лікування пацієнта з перфорацією дивертикула сигмовидної кишки, ускладненого сепсисом на тлі COVID-19

Мартинюк Нікіта¹, Бик Павло²

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

²Асистент, к.мед.н., кафедра хірургії з курсом невідкладної та судинної хірургії, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Address for correspondence:

Martyniuk Nikita

E-mail: martuniuk2017@gmail.com

Анотація: описано випадок успішного лікування пацієнта, у якого після перенесеного COVID-19 виникла перфорація дивертикула сигмовидної кишки, що ускладнилась перитонітом та сепсисом, спочатку бактеріальним, потім грибовим. На фоні проведеної консервативної терапії в перед і післяопераційному періоді та частого застосування нестероїдних протизапальних препаратів, зокрема метамізолу натрію у хворого розвинулась важка лейкопенія та тромбоцитопенія, що були частково рефрактерними до глюкокортикоїдів. Через відсутності можливості призначення рекомбінантних факторів росту у даного пацієнта був застосований нестандартний підхід який полягав у призначенні ціанокобаламіну в комбінації з фолієвою кислотою, що в комплексі з іншими заходами дозволили нормалізувати рівень лейкоцитів та тромбоцитів.

Ключові слова: дивертикуліт, фолієва кислота, лейкопенія, SARS-CoV-2, сепсис, тромбоцитопенія, вітамін В 12.

Вступ

Внаслідок перенесеної коронавірусної хвороби можуть загострюватись хронічні захворювання а також хірургічна патологія, що в певних випадках закінчується сепсисом (Deng, 2022). Лікування сепсису у хірургічних хворих після перенесеного COVID-19 на фоні важкої тромбоцитопенії та лейкопенії є непростою клінічною задачею, що потребує нестандартних підходів, особливо в тих випадках, коли немає можливості застосувати препарати рекомбінантних факторів росту (Liu, 2023).

Мета

Проаналізувати випадок успішного лікування пацієнта з перфорацією дивертикула сигмовидної кишки бактеріальним та грибовим

сепсисом, тромбоцитопенією та лейкопенією важкого ступеню на тлі COVID-19.

Опис випадку

Пацієнт Г., 60 р., хворіє з 28.08.22, коли з'явилось загальне нездужання, багаторазова діарея, підвищення температури тіла. Наступні дні температура тіла утримувалась на високих цифрах, зберігалась діарея. З 23.08.22 і по 26.09.22 знаходився в ЦРЛ з діагнозом «Панколіт Хвороба Крона? НВК?» 26.09.22 при переводі до іншого стаціонару був виявлений позитивний тест на covid-19, після чого направлений в інфекційне відділення ОКЛ м. Києва. З анамнезу відомо про наявність супутньої паталогії: ІХС: постінфарктний кардіосклероз. Стенозуючий атеросклероз ко-

ронарних артерій (КВГ 22.06.22). Стан після стентування ЗМШГ. ЛК(04.04.22). Фібриляція передсердь, пароксизмальна форма від 26.09.22. CHA2DS2-VASc – 2б, HAS-BLED – 2б. СН ІА ФК ІІ. Гіпертонічна хвороба ІІ ст., 3 ст, ризик 4. Також відомо, що 02.08.22 внаслідок ДТП був перелом кісток обох нижніх кінцівок.

При поступленні скарги на болі в животі, здуття та діарею (дефекація до 8 р/д), температуру 38.2. 30.09.22 після консультації з гастроентерологом призначено ванкоміцин 500 4р/д, метранідазол 500 3р/д, смекту. 01.10.22 викликано чергового хірурга в зв'язку з позитивними перитонеальними симптомами. Була виконана КТ органів черевної порожнини (ОЧП) за результатами якої запідозрено перфорацію порожнистого органу, хворого переведено до хірургічного відділення для оперативного лікування. Операція 01.10.2022: резекція сигмоподібної кишки з місцем перфорації, виведенням кінцевої сигмостоми. Встановлено діагноз після операції: «Дивертикулярна хвороба товстої кишки, ускладненою перфорацією дивертикулу сигмоподібної кишки; розлитий фібринозно-гнійний перитоніт». Після проведення оперативного втручання хворого переведено до ВРІТ інфекційного відділення де хворий перебував до 03.10.22, коли було викликано хірурга для повторної консультації (перистальтика відсутня, газу не відходять, стома не функціонує, живіт піддутий, перитонеальні симптоми позитивні). Після консультації з хірургом прийнято рішення про проведення екстреного оперативного втручання. Операція 03.10.2022: релапаротомія, санація та дренивання черевної порожнини, вісцероліз, інтубація тонкого кишечника. Слід зазначити що в цей момент згідно аналізів а саме загального аналізу крові (ЗАК) та бактеріологічного дослідження: 2.10.22: WBC – 7.7 $\times 10^9$ /л, НВ – 102 г/л, PLT – 140 $\times 10^9$ /л. Бактеріологічне дослідження вмісту черевної порожнини 03.10.22: 1) *S.freundii* 10^6 чутлива до амікацину, меропенему. 2) *K.pneumoniae* чутлива до амікацину, гатіфлоксацину, меропенему, цефтріаксону.

Виконано 3 планові санації черевної порожнини з інтервалом у 2 доби, за результата-

ми бактеріологічного дослідження з черевної порожнини 05.10.22: 1) *S.freundii* 10^7 чутлива до амікацину, меропенему. 2) *K.pneumoniae* чутлива до амікацину, гатіфлоксацину, меропенему, цефтріаксону.

Наступна планова санація 07.10.2022: Вісцероліз, планова санація-2 та дренивання черевної порожнини. До 10.10.22 хворий перебував у ВРІТ для хірургічних хворих, після переведення до х/в. З 8.10.22 відмічалась негативна лабораторна динаміка, яка полягала у наростаючій лейкопенії з $6,2 \times 10^9$ /л до 1×10^9 /л (17.10.22) та тромбоцитопенії з 111×10^9 /л (3.10.22) до 39×10^9 /л (5.10.22) і 4×10^9 /л (17.10.22). При чому в пацієнта не було ніяких ознак геморагічного синдрому.

На огляді 13.10.22 прийнято рішення про зміну тактики лікування: заміна антибактеріальної терапії згідно чутливості на браксон 2 р/д в/в, враховуючи низьку кількість тромбоцитів відмінити фленокс та додати дексаметазон 8 мг 1р/д в/в. Медперсоналу було категорично заборонено вводити анальгін для зниження температури у зв'язку з лейкопенією.

14.10.22 пацієнту на рану встановлено ВАК-систему, та консультовано гематологом, після чого внесені зміни щодо листка призначення та встановлено діагноз (вторинна тромбоцитопенія важкого ступеню токсичного генезу): відмінити кейвер, збільшити дозування дексаметазону до 12 мг в/в 1 р/д вранці, додати до лікування етамзилат 2мл в/в 3 р/д.

16.10.22 П/о рана: Визначаються фібринові нашарування та некротично-гнійні ділянки апоневрозу та підшкірно-жирова клітковина (ПЖК).

17.10.22 проведено заміну ВАК-системи. ЗАК 17.10.22 – WBC $1,06 \times 10^9$ /л, PLT 4×10^9 /л ($16,14 \times 10^9$ /л за Фонію); прокальцитонін 0,591; СРБ - 44,19; Після отримання результатів антибіотикограми від 7.10.22 хворому проведено заміну антибіотикотерапії на колістин 2 млн. ОД х 3р/д в/в.

19.10.22 прийнято рішення: зважаючи на зниження кількості ретикулоцитів, тромбоцитів у хворого та неможливість застосувати препарати рекомбінантного лейкопоєтину та тромбопоєтину призначити ціанокобаламін 0,05% 1 мл в/в та фолієву кислоту, хоча ерит-

роцитарні показники не вказували на дефіцит цих вітамінів. Прокальцитонін від 19.10.22 – 4.45 – що свідчить про початок сепсису.

20.10.22 ВАК-апарат знято. Після консультації з гематологом рекомендовано відмінити етамзилат та дексаметазон, продовжити антибіотикотерапію коломіцином (колістином), переливання еритроцитів та ПСЗ по 1 дозі 20.10.22 та 21.10.22 24.10.22: ЗАК: WBC $8,55 \times 10^9/\text{л}$, PLT $45 \times 10^9/\text{л}$, ретикулоцити 0,3%, ШОЕ 65; Прокальцитонін: 0,351; СРБ: 122;

На момент 24.10.22 надійшли результати бактеріального дослідження крові від 17.10.22 – *Kl.pneumoniae* чутлива до поліміксину-В, колістину, - встановлено діагноз бактеріальний сепсис.

28.10.22: нормалізація рівня лейкоцитів $7,87 \times 10^9/\text{л}$, та тромбоцитів до $172 \times 10^9/\text{л}$, ретикулоцити 0,3%, але знову зріс рівень прокальцитоніну до 3.46 нг/мл і СРБ до 92.13 мг/л; 28.10.22: Через зростання рівню прокальцитоніну вирішено зробити бактеріальне дослідження крові, результат якого – *Candida spp*; НЕ дивлячись на це спостерігаємо нормалізацію рівнів тромбоцитів. Враховуючи системну грибкову інфекцію прийнято рішення додати до лікування флуконазол 100 мг в/в 1 р/д. До 03.11.22 стан пацієнта залишався стабільно важким з позитивною динамікою, поки черговим хірургом не було помічено зміни в післяопераційній рані, а саме: розходження країв апоневрозу. Петлі тонкої кишки спаяні єдиним конгломератом між собою та краями апоневрозу. Після чого хворому рекомендовано оперативне втручання через наявність евентерації. Операція від 03.11.22 - накладання вторинних швів. До 11.11.22 спостерігалось загальне покращення самопочуття хворого, з п/о рани помірні серозні виділення. У зв'язку із результатами бактеріального дослідження крові від 09.11.22: – *Candida spp*. До лікування додавався ітраконазол 100 мг 2 р/д, ністатин 1 табл. 3 р/д.

З 17.11.22 стан пацієнта продовжував стабільно покращуватись, в тому числі і по результатам аналізів RBC $2,67 \times 10^{11}/\text{л}$, WBC $12,95 \times 10^9/\text{л}$, PLT- $378 \times 10^9/\text{л}$ тому 21.11.22 хворого виписано на амбулаторне лікування в середньому ступеню тяжкості з позитивною динамікою.

Результати та обговорення

Хворий поступив в хірургічне відділення в тяжкому стані, що пов'язано з інтоксикацією. Спричиненою каловим перитонітом внаслідок перфорації дивертикула сигмовидної кишки на фоні супутньої патології: ІХС: постінфарктний кардіосклероз. Стенозуючий атеросклероз коронарних артерій (КВГ 22.06.22). Стан після стентування ЗМШГ. ЛК(04.04.22). Фібріляція передсердь, пароксизмальна форма від 26.09.22. CHA2DS2-VASc – 2б, HAS-BLED – 2б. СН ІА ФК ІІ. Гіпертонічна хвороба ІІ ст., 3 ст, ризик 4. Коронавірусна хвороба тяжкого перебігу, з приводу якої пацієнт і знаходився в інфекційній реанімації. Перфорація дивертикула сигмовидної кишки у хворих з коронавірусною хворобою є важким ускладненням, яке за літературними даними має високу летальність внаслідок збільшення ризику розвитку сепсису та тромбоемболічних ускладнень в післяопераційному періоді (Cirocchi, 2021; Deng, 2022; Patel, 2020).

В ранньому післяопераційному періоді після перфорації дивертикула товстої кишки та послідуєчих операцій, стан пацієнта залишався важким, клінічно це проявлялось гектичною лихоманкою до $38,6^\circ\text{C}$, тому медперсонал для зниження температури робив ін'єкції анальгін з димедролом, вже 03.10.2022 можемо бачити наростаючу лейкопенію та тромбоцитопенію, що в даному випадку свідчить про мієлотоксичний ефект метамізолу натрію та початок розвитку сепсису. Мієлотоксичний ефект метамізолу спричиняє летальність в 16% випадків і є тим ускладненням, яке спричинило обмеження його використання в більшості європейських країн (Hoffmann, 2020) Ванкоміцин і метранідазол замінено на браксон, згідно останнім результатам бактеріологічних досліджень, фленокс що був призначений для профілактики тромбоемболічних ускладнень був відмінений відмінити через тромбоцитопенію. Для стимуляції лейкопоезу був доданий дексаметазон 8 мг 1р/д в/в ефект якого при метамізол-індукованому агранулоцитозі описаний в літературі (Hamada, 1981; Liu, 2023). 14.10.22 пацієнту на рану встановлено ВАК-систему, та консультовано гематологом, після чого внесені зміни щодо листка призна-

чення та встановлено діагноз (вторинна тромбоцитопенія важкого ступеню токсичного генезу): відмінити кейвер, збільшити дозування дексаметазону до 12 мг в/в 1 р/д вранці, додати до л/п етамзилат 2 мл в/в 3 р/д. Дана терапія не дала швидкого та достатнього ефекту, наростала лейкопенія і тромбоцитопенія, антибіотикотерапію було замінено на колістин, згідно останнього бактеріологічного дослідження. Але слід зазначити що станом на 19.10.22 спостерігається позитивна динаміка у наростанні лейкоцитів, з $1 \times 10^9/\text{л}$ (17.10.22) до $6,87 \times 10^9/\text{л}$ (19.10.22), що з одного боку свідчить про успішне стимулювання паростку кісткового мозку дексаметазоном, а з іншого після аналізу на прокальцитонін та СРБ, проведеного дослідження крові, стає зрозуміло, що це підвищення пов'язане з намаганнями організму подолати сепсис, викликаний *Kl.pneumoniae*, що чутлива до поліміксину В, колістину, міноцикліну, цефтазидиму/авібактаму. 19.10.22 прийнято рішення зважаючи на зниження кількості ретикулоцитів, додати до л/п ціанокобаламін 0,05% 1 мл в/в та фолієву кислоту, що є прикладом нестандартного підходу, оскільки подібних даних про застосування ціанокобаламіну в літературі ми не знайшли. Показами до застосування цих препаратів є мегалобластна анемія, що є наслідком гіповітамінозу. Однак відомо що В12 активно приймає участь в синтезі ДНК (Moll, R., & Davis, B. 2017), тому припустили, що разом з стимулюванням еритроцитарного паростку буде стимулюватись і мієлопоез а також утворення тромбоцитів. В кінцевому результаті це дало позитивний ефект. Варто зазначити, що для лікування лейкопенії і тромбоцитопенії доцільно застосовувати препарати рекомбінантного лейкопоєтину та тромбопоєтину (González-López & Provan, 2022; Lorenzo-Villalba, 2020), але в нашому випадку для даного пацієнта вони були недоступними. Динаміка зміни рівня лейкоцитів та тромбоцитів відображена на рис. 1 та рис. 2.

Загальний стан пацієнта покращився та вже не був критичним, при цьому слід зазначити, що різкі підйоми температури продовжували турбувати пацієнта тому 24.10.22 аналізи взяли повторно – виявлено ріст *Candida spp.* в крові,

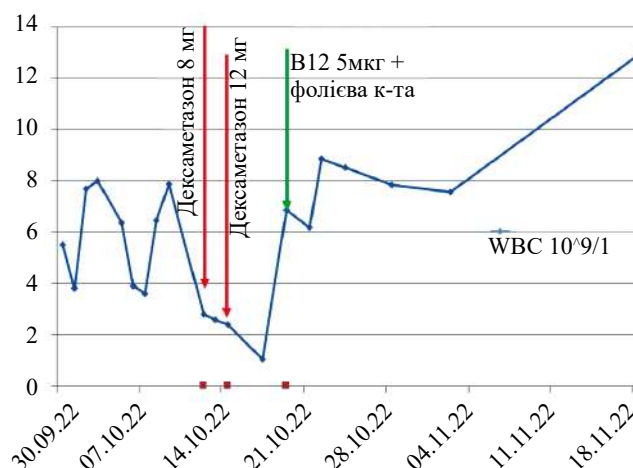


Рис. 1. Динаміка рівня лейкоцитів на фоні лікування

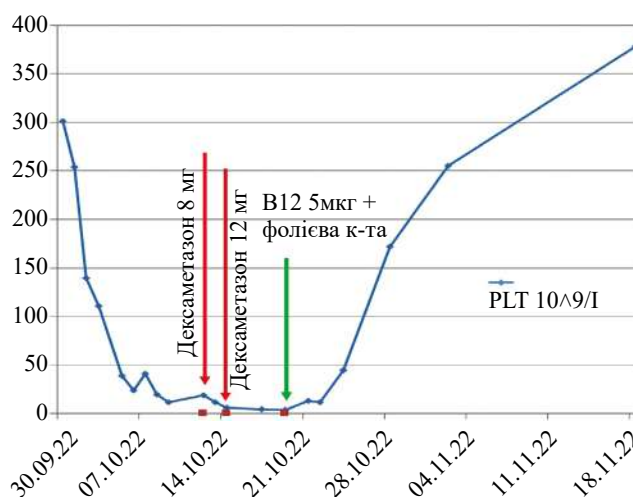


Рис. 2. Динаміка рівня тромбоцитів на фоні лікування

встановлено діагноз «грибковий сепсис» призначено флуконазол 100 мг в/в кр 1 р/д. В цей час післяопераційні рани хворого вже протягом останніх 2 тижнів не загоювались, не дивлячись на ВАК терапію, ПЖК та апоневроз некротизувались, проведені некроектомії не допомогли, а 03.11.22 виникло ускладнення – евертерация. Після повторного ушивання передньої черевної стінки почалось заживлення рани. Також дала позитивний ефект протигрибкова терапія, спостерігалось загальне покращення самопочуття хворого, нормалізувалась температура тіла. У зв'язку із результатами бактеріального дослідження крові від 09.11.22: – *Candida spp.*, але в меншій кількості, до лікування додали ітраконазол 100 мг 2р/д, ністатин 1 табл. 3 р/д.

Після чого стан пацієнта впродовж 2 тижнів покращився, і його було виписано на амбулаторне лікування.

Таким чином у даного пацієнта на тлі COVID-19 виникла перфорація дивертикула сигмовидної кишки, що ускладнилась перитонітом та сепсисом, спочатку бактеріальним, потім грибковим. На фоні проведеної консервативної терапії в перед і післяопераційному періоді та частого застосування нестероїдних протизапальних препаратів, зокрема метамізолу натрію у хворого розвинулась важка лейкопенія та тромбоцитопенія, що були частково рефрактерними до глюкокортикоїдів. Наявність сепсису також обмежувала застосування глюкокортикоїдів, тому ми відмовились від подальшого їх застосування та для стимуляції гемопоезу призначили ціанокобаламін в комбінації з фолієвою кислотою, що в комплексі з іншими заходами дозволили нормалізувати рівень лейкоцитів та тромбоцитів.

Висновки

Коронавірусна хвороба спричиняє вкрай важкий перебіг післяопераційного періоду в хірургічних хворих, що в нашому випадку

закінчився бактеріальним та грибковим сепсисом.

Сепсис у пацієнта спричинив вкрай важку лейкопенію та тромбоцитопенію, лікування якої вимагало нестандартного підходу – а саме стимулювання кісткового мозку за допомогою ціанокобаламіну та фолієвої кислоти при відсутності ознак В12 – фолієводефіцитної анемії.

Фінансування

Дане дослідження не отримало зовнішнього фінансування

Конфлікт інтересів

Конфлікту інтересів у будь-якій формі відсутній.

Згода на публікацію

Згоду на публікацію від пацієнта отримано.

ORCID ID та внесок авторів

[0000-0002-0458-8441](https://orcid.org/0000-0002-0458-8441) (A, B, C, D) Nikita Martyniuk

[0000-0002-2215-3978](https://orcid.org/0000-0002-2215-3978) (A, C, E, F) Pavlo Byk

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:

Cirocchi, R., Nascimbeni, R., Burini, G., Boselli, C., Barberini, F., Davies, J., ... & Bassotti, G. (2021). The management of acute colonic diverticulitis in the COVID-19 era: a scoping review. *Medicina*, 57(10), 1127. <https://doi.org/10.3390/medicina57101127>

Deng, J. Z., Chan, J. S., Potter, A. L., Chen, Y. W., Sandhu, H. S., Panda, N., ... & Yang, C. F. J. (2022). The risk of postoperative complications after major elective surgery in active or resolved COVID-19 in the United States. *Annals of surgery*, 275(2), 242. [doi: 10.1097/SLA.0000000000005308](https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000005308)

González-López, T. J., & Provan, D. (2022). Proposal for a New Protocol for the Management of Immune Thrombocytopenia (ITP). *Advances in Therapy*, 39(6), 2287-2291. <https://doi.org/10.1007/s12325-022-02133-1>

Hamada, N., ИТОH, K., MOTOTANI, N., NISHIKAWA, Y., MIMURA, T., & MORII, H. (1981). Effect of corticosteroids in 10 cases of methimazole-induced agranulocytosis. *Endocrinologia Japonica*, 28(6), 823-827. <https://doi.org/10.1507/endocrj1954.28.823>

Hoffmann, F., Bantel, C., & Jobski, K. (2020). Agranulocytosis attributed to metamizole: An analysis of spontaneous reports in EudraVigilance 1985-2017. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*, 126(2), 116-125. <https://doi.org/10.1111/bcpt.13310>

Liu, X. G., Hou, Y., & Hou, M. (2023). How we treat primary immune thrombocytopenia in adults. *Journal of Hematology & Oncology*, 16(1), 1-20. <https://doi.org/10.1186/s13045-023-01401-z>

Lorenzo-Villalba, N., Alonso-Ortiz, M. B., Maouche, Y., Zulfiqar, A. A., & Andrés, E. (2020). Idiosyncratic drug-induced neutropenia and agranulocytosis in elderly patients. *Journal of Clinical Medicine*, 9(6), 1808. <https://doi.org/10.3390/jcm9061808>

Moll, R., & Davis, B. (2017). Iron, vitamin B12 and folate. *Medicine*, 45(4), 198-203. <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2017.01.007>

Patel, P., Phan, E., Pona, A., & Mao, Y. (2020). S1625 Acute Perforated Diverticulitis as a Potential Complication of SARS-CoV-2 (COVID-19). *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG*, 115, S834. <https://doi.org/10.14309/01.ajg.0000708548.90106.60>

Case of successful treatment of a patient suffering from diverticulitis of sigmoid intestine with perforation, bacterial and fungal sepsis, severe Thrombocytopenia and Leukopenia as complication of Covid-19

Martyniuk Nikita¹, Byk Pavlo²

¹Student, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

²Assistant Professor of Department of Surgery with a course of emergency and vascular surgery, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Address for correspondence:

Martyniuk Nikita

E-mail: martuniuk2017@gmail.com

Abstract: described here is a case of successful treatment of a patient, previously ill with Covid-19, suffering from diverticular disease of sigmoid intestine with perforation that was later complicated by peritonitis, bacterial sepsis and candidal sepsis. Due to the conservative therapy in the preoperational and postoperative period and frequent usage of non-steroid anti-inflammatory drug Metamizole, patient has developed a severe case of Leukopenia and Thrombocytopenia which were partially refractory towards glucocorticoids. In lieu of lack of patient's capability to afford treatment with recombinant human growth factors drugs, an alternative non-standard method of treatment was utilized. It included usage of Vitamin B12 + Folic Acid and other types of therapy, which allowed us to normalize leukocyte and thrombocyte levels.

Ключові слова: [Diverticulitis](#), [Folic Acid](#), [Leukopenia](#), [SARS-Cov-2](#), [Sepsis](#), [Thrombocytopenia](#), [Vitamin B 12](#).



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: 616.98-074:578.834[COVID19]=111

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.4\(142\).2023.48-54](https://doi.org/10.32345/USMYJ.4(142).2023.48-54)

Received: May 03, 2023

Accepted: September 25, 2023

D dimer as Biomarker for Covid-19 severity

Nameera Parveen Shaikh, Aleena Parveen Shaikh, Ia Murvanidze, Eteri Saralidze, Irina Nakashidze*

Faculty of Natural Sciences and Health Care, Batumi Shota Rustaveli State University, Batumi, Georgia

Adress for correspondence:

Nakashidze Irina

E-mail: irinanakashidze@yahoo.com; Irina.nakashidze@bsu.edu.ge

Abstract: Coronavirus infectious disease 2019 (COVID-19) infections, a highly coagulative and inflammatory state, predispose patients to arterial and venous thrombotic events due to platelet activation, endothelial dysfunction, and stasis. There are several reasons why elevated levels of D-dimer indicate the severity of the disease. This review paper aims to revise the significance of D-dimer levels in the covid-19. Thus, according to the studies, the increase in D-dimer level was significantly associated with the severity of the disease's course and the mortality rate. Moreover, in the case of mortality of hospitalized patients, a very high level of D-dimer is detected, which confirms that D-dimer can be used as a valuable biomarker for evaluating clinical outcomes in patients with Covid-19.

Keywords: [COVID-19](#), [Biomarkers](#), [Severity](#), [Comorbidity](#), [Mortality](#)

Introduction

Biomarkers are quantitative values that mirror the pathogenesis of the disease and help physicians identify the prognosis of the disease. They help public health specialists to develop treatment algorithms, accordingly differentiate the moderate to severely ill patients, and permit the adequate and appropriate allotment of healthcare resources and funds to eliminate the disease. Coronavirus infectious disease 2019 (COVID-19) infections, a highly coagulative and inflammatory state, predispose patients to arterial and venous thrombotic events due to platelet activation, endothelial dysfunction, and stasis. Recent evidence of a highly inflammatory condition during severe COVID-19 infection has encouraged investigations for specific biomarkers and their relationship with disease evolution. There are several reasons why elevated levels of D-dimer indicate the severity of the disease. Possible theories suggest the aggravated inflammatory response and inadequate anti-inflammatory response, which

could cause a dysfunctional endothelial state leading to a prothrombotic state or simply the fact that patients with severe COVID-19 were often older aged and had co-morbidities which again created a hypercoagulable state (Wong et al., 2021). 58% of COVID-19 patients' autopsy have shown death due to pulmonary embolism or venous thrombosis, while 70% of patients died due to DIC ((Tang, Li, et al., 2020),(Wichmann et al., 2020)). In current clinical practice, dimer levels are used as a biomarker for DIC and for estimation and early diagnosis of Deep Vein Thrombosis (DVT). Average D Dimer levels in infected patients are 0.9mg/l and 36% of COVID-19-infected patients have a value greater than mentioned (Guan et al., 2020). In this article, we explore D dimer levels and its relation to comorbidities, prognosis, mortality, and future scope as a biomarker in clinical settings. D-Dimer is a fibrin degradation product used as a biomarker for the pro thrombotic state. Its levels were not used as a biomarker previously for

bacterial or viral infections. Since the outbreak of Covid 19, D dimer has been used as a potential biomarker for prognosis and treatment management in clinical settings. D dimer levels are significantly increased in critical or severe patients compared to mild/moderate patients indicating markedly high inflammation and consumptive coagulation state (J. Zhang et al., 2020). Based on the abovementioned, in this review paper, we aimed to revise D-dimer's significance level in the covid-19.

Comorbidities associated with D dimer levels

Patients with severe COVID-19 associated with co-morbidities (such as hypertension, heart disease, diabetes etc.) often had induced coagulopathy and excessive fibrinolysis, leading to increased blood-dimer levels. D-dimer levels increased up until the death of the patient. This was also accompanied by reduced platelet counts (Y. Li et al., 2020). Similarly, patients admitted to the hospital with coronavirus infection and with D-dimer levels $>2.0\mu\text{g/mL}$ had a higher prevalence of the abovementioned co-morbidities. They also reported increased levels of C-reactive protein, neutrophils, prothrombin time, and reduced haemoglobin levels, lymphocyte, and platelets. And more than 90% of patients with levels $>2.0\mu\text{g/mL}$ died (L. Zhang et al., 2020). Thus, elevated D-dimer levels have now become a common feature that can correlate with the severity and mortality associated with the disease and could be used as a marker to differentiate between COVID-19 patients. It can also serve as an independent biomarker to predict the course of the disease. Diabetes is one of the gravest and most common co-morbidity in the world. When uncontrolled hyperglycemia is combined with COVID-19, the debilitating effects of both these diseases could possibly synergize and create a poor outcome for the patient. This is due to the fact that diabetes patients often have a deficient immune system and its responses. Apart from this, the ongoing slow rate inflammation makes the patients very likely to have a cytokine storm which in turn could lead to a thrombotic event. D-dimer levels can help us assess the criticality of COVID-19 infected diabetic patients (Apicella et al., 2020). In an observational study, the analysis of D-dimer levels was compared between diabetic and non-diabetic patients. Both groups included COVID-19 infected patients with a moderate to severe level

of the infection. D-dimer levels in patients with moderate COVID-19 infection were found to be statistically significant ($p=0.041$) (Mishra et al., 2020). Henceforth, it is very likely that moderate to severe infections could lead to coagulopathy and miserable outcomes in diabetic patients.

An excellent example of adverse outcomes and comorbidities of raised D dimer is illustrated by Berger et al., a retrospective study of 2377 Covid 19 infected patients admitted in 4 New York hospitals from March 2020- May 2020. D dimer levels are measured at admission and routinely for admitted patients. Results noted are as follows, At admission, 76% (1823) patients had D dimer levels more than $0.23\mu\text{g/ml}$ (230 ng/ml) and among them 37.8% (899) of study patients had critical illness requiring ICU (intensive care unit) admissions, 26.1% (620) required mechanical ventilation, 17.2% (410) suffered from a thrombotic event such as Deep Venous Thrombosis (DVT), Pulmonary Embolism (PE), myocardial infarction, ischemic stroke and lastly 36.8% (871) developed acute kidney injury (AKI). Hence comparing patients with elevated D dimer levels to normal levels, increased risk of mechanical ventilation (29.9% vs 13.9%), AKI (42.4% vs 19.0%) and greater risk of thrombotic event (19.4% vs 10.2%) were noted. This concludes patients having initial elevated D dimer levels i.e., 43.9% of patients are at greater risk of developing of adverse outcomes compared to patients with normal levels (18.5%) at admission.

The same study also concludes that D dimer elevated levels at admission is found to be independently associated, irrespective of age, gender, sex, and preexisting illness, with adverse clinical outcome risk. This can be noted for two significant and serious complication, AKI, and thrombotic events. The higher the levels of D dimer in Covid 19 patients at admission, the higher the risk of AKI and thrombosis while admitted. Another trend this study noticed is fluctuating D dimer levels with disease progression. D dimer levels initially rises until Day 5 of admission, where it peaks and then progressively plateaus at higher levels than at admission but lower than peak during course of illness. For example, average D dimer levels at admissions were $0.387\mu\text{g/ml}$ (387 ng/ml) with peak of about $0.767\mu\text{g/ml}$ (767 ng/ml) at 5th day of admission. Hence the magnitude of

peak is also an independently associated with comorbidities.

Relationship of D dimer levels and clinical outcomes can also be studied. Regardless of factors such as age, sex, preexisting illness, mortality rates were much higher with higher D dimer readings. Risk of mortality were as follows, Patients with levels 0.23-0.50 $\mu\text{g/ml}$ (230-500 ng/ml) were 1.7 times more at risk, levels at range 0.5-2.0 $\mu\text{g/ml}$ (500-2000 ng/ml) were at 2.3 times at risk and very high levels of $> 2.0 \mu\text{g/ml}$ (2000 ng/ml) were at maximum risk of about 4.2 times compared to patients with normal admission levels. With higher peak D dimer, mortality risk also increases proportionately. 301 Patients with highest peak D Dimer levels during the study ($> 10.0 \mu\text{g/ml}$ (10,000 ng/ml)), 60% (182 patients) died. Hence Mortality rate was much higher in patients with high D dimer levels at admission (29.9%) than patients with normal D dimer levels (10.8%) and proving levels of D dimer is independently linked with risk of mortality and poor outcome (Berger et al., 2020).

D dimer and DIC development

Liu et al. suggested that the development of viral sepsis plays a pivotal role in the COVID-19 mechanism. SARS-CoV-2 could induce sepsis independently of secondary bacterial or fungal infections (Li et al., 2020). Patil et al. proposed that the virus itself is likely responsible for inducing a sepsis syndrome through various potential mechanisms, such as 1) immune system dysregulation, 2) respiratory dysfunction leading to hypoxemia, and 3) metabolic acidosis resulting from circulatory problems.(Patil et al., 2021) Liu et al. emphasized that severe infections of COVID-19 lead to varying degrees of damage to organs along with laboratory abnormalities such Lymphocytopenia, thrombocytopenia, elevated levels of D-dimer, CRP, liver and myocardial enzymes, and increased cytokine levels. These similarities to bacterial infection-induced sepsis led to suggestions that severe COVID-19 exhibits all the characteristic features of sepsis, including a specific viral pathogen, thereby warranting its consideration as viral-induced sepsis.(Koçak Tufan et al., 2021). Most cases of coronavirus infection develop into sepsis, causing a widespread organ damage. This sepsis in turn leads to a cytokine

storm leading to the activation of endothelial cells which causes excessive activation of platelets and fibrinolysis and eventually leads to DIC (Kitchens, 2009). A similar study in Asia concluded that patients who died due to coronavirus infection had higher levels of D-dimer, Fibrin degradation product (FDP), longer Prothrombin time (PT) and activated partial thromboplastin time (aPTT) when compared with the alive and infected patients on admission to the hospital ($p < .05$). Not only that, a large chunk of patients who died had met the criteria for disseminated intravascular coagulation (DIC) in the hospital. DIC criteria are based on platelet count, D-dimer levels, fibrinogen and prolonged PT time. More than 85% of the patients who met the DIC criteria had levels $> 3.0 \mu\text{g/mL}$. The patients had a median age of 54.1 years. The levels of D-dimer were measured for 14 days at an interval of 3 days during the patient's hospital stay. In the later stages of coronavirus infection, D-dimer levels were mild to severely elevated, which indicated that there was activation of coagulation and fibrinolysis secondary to viral infection that led to the death of the patients. D-dimer levels could possibly help us assess the prognosis of the disease when measured during the initial stages of the infection (Tang, Li, et al., 2020).

D dimer and Thrombotic Complications

Levels at admission can predict those at high risk for developing venous thromboembolism and help strategically reduce and early manage such patients (Nauka et al., 2021). It is proposed that D dimer levels greater than 1.5mg/L may serve as a biomarker to detect the occurrence of Venous Thromboembolism (VTE) in infected patients with a sensitivity of 85% and specificity of 88.5% (Bikdeli et al., 2020).

Sepsis and Pneumonia

Sepsis is a medical condition characterized by a dysregulated response to infection, traditionally associated with bacterial and fungal pathogens. Historically, viruses have not been as prominently linked to the development of sepsis. However, this paradigm has shifted recently due to the emergence of the COVID-19 pandemic, resulting in a significant impact on the medical literature and the discourse surrounding sepsis. The COVID-19 pandemic has prompted a reassessment of existing

medical definitions and concepts, particularly in the context of sepsis. This reevaluation is necessitated by the identification of a novel etiologic agent, the SARS-CoV-2 virus. (Koçak Tufan et al., 2021)

In recent times, there has been a notable emphasis on the association between sepsis and COVID-19. Some researchers argue that individuals with severe and critically ill COVID-19 meet the diagnostic criteria for sepsis and septic shock as outlined in the Sepsis-3 International Consensus. (Singer et al., 2016, Li et al., 2020) Consequently, use of the term 'viral sepsis' rather than the terms 'severe and critical illness' is more accurately describing these cases. This terminology shift underscores the importance of acknowledging SARS-CoV-2 as a causative agent in sepsis and highlights the need to adapt our understanding of sepsis in the face of evolving medical knowledge. D dimer levels can be used in COVID-19 patients as a biomarker for sepsis and pneumonia. In a cohort study done in Colombia, Patients with high admission day D dimer levels above 2409 ng/mL and suffering from sepsis had higher 28-day mortality proving as an independent indicator for mortality (Rodelo et al., 2012). Similar observation was noted for severe community-acquired pneumonia; higher levels may predict severity (Bikdeli et al., 2020). Majority of the COVID-19 patients who suffered from pneumonia developed acute respiratory distress syndrome (ARDS) and presented with dyspnea, cough, fever and existing co-morbidities. The median age of the patients were 51 years and a larger part were men. Amongst them, more than 50% of the patients reported mortality due to ARDS. The risk factors leading to ARDS's development and progression were increased age, neutrophil count and deranged coagulation profile (elevated D-dimer levels). Therefore, all these factors created a greater risk for the patient, resulting in a weak immunologic response. Also, there was a statistical difference of D-dimer levels in between ARDS patients who died and survived (difference, 2.10 µg/mL; 95% CI, 0.89-5.27 µg/mL; P=.001). As patients who died due to ARDS had significantly elevated D-dimer levels, measuring D-dimer levels in the early stage of the disease can be an inexpensive way to predict the severity and the mortality associated with the disease (Wu et al., 2020).

Hematological aspects of D dimer

The value of D-dimer is often considered as the most sensitive markers to identify the hematological aspects associated with COVID-19 infection. These levels indicate a high chance of development and activity of a thrombus. Consequently, the prophylactic use of low molecular weight heparin (LMWH) and unfractionated heparin (UFH) is associated with lower deaths in severe COVID-19 patients (Tang, Bai, et al., 2020). The International Society of Thrombosis and Hemostasis (ISTH) advocates the usage of prophylaxis for thrombolysis in patients with COVID-19 infection who need to be admitted to the hospital (Thachil et al., 2020). Han et. Al. reported that the levels of D-dimer, fibrin degradation products (FDP), and fibrinogen (FIB) was significantly higher in coronavirus-infected patients than compared to the healthy control (5.02 vs. 2.90 g/L, $p < 0.001$). Also reported that severe COVID-19 cases had a higher level of D-dimer when compared with milder COVID-19 cases (5.59 vs. 5.10 g/L, $p < 0.01$). The controls also reported a lower prothrombin time activity and Antithrombin values ($p < 0.001$). Overall, routinely monitoring D-dimer levels can help us identify the deranged values of the coagulogram in patients infected with coronavirus (Han et al., 2020).

Therefore, it can be concluded that, (a) D dimer testing can be helpful for triaging Covid 19 patients in hospital settings and (b), monitoring levels during first few weeks of hospital admission can improve clinical outcomes.

Serial D-dimer measurements can help us triage the coronavirus infected patient, providing ease of follow up and treatment for the patient. This was demonstrated by an observational study conducted in China. The levels of D-dimer were measured serially on Day 1,3 and 28 since the day of the patient's hospital admission. When D-dimer levels were measured on Day 1 and compared with the mortality after Day 28; it was reported that the levels had a survival sensitivity of 87% (95% CI = 86% to 89%) and a positive predictive value of 93% (95% CI = 92% to 95%). Similarly, the D-dimer levels on Day 3 showed a strong correlation of normal D-dimer values with that of the patient's survival. The sensitivity 76% (95% CI = 75% to 77%), positive predictive value was 98% (95% CI = 96% to 99%), specificity was

83% (95% CI = 72% to 91%), and the negative predictive value was 28% (95% CI = 24% to 30%). Thus, a normal D-dimer value can help us predict the patient's mortality and guide us in triage of the patient, which can help us in smooth and frictionless patient surveillance (C. Li et al., 2020).

Although the concrete evidence of elevated D-dimer levels associated with coronavirus remain yet to be elucidated. More newer studies from North America and Europe have displayed that retrospectively analyzing the D-dimer levels in post COVID-19 patients can help us understand some patterns of D-dimer as an important biomarker. In a study of 150 patients who were diagnosed with positive SARS-COV-2, with majority being females, white ethnicity, mean age of 47.3 years and with a median comorbidity count of 1 (interquartile range [IQR] 0–2); It was noted that 25% of the patients had elevated D-dimer levels even 4 months post the infection. These higher levels were associated with patients who required admission to the hospital during severe coronavirus infection compared to the milder disease and were aged >50 years ($p < .001$) and in those patients who had existing co-morbidities (comorbidity count - z 2.03 $p < .001$). All in all, constant elevated D-dimer levels are often associated with severe acute illness and in elderly patients (Townsend et al., 2021). Investigation of Sakka et al., recommended that levels of D-dimer could be useful in sorting the COVID-19 patients at the time of admission, which can be more helpful in efficiently managing clinically severe patients (Sakka et al., 2020).

D dimer levels and Mortality Risk

In a meta-analysis by Shah et al demonstrated that, D dimer levels more than 0.5mg/l had twice high risk of developing the serious clinical disease ($P < 0.001$) and four times higher risk of mortality compared to patients with lower levels (Shah et al., 2020). Studies have shown that patients with high admission day D dimer levels are at high risk for in hospital mortality and poor prognosis (Poudel et al., 2021). With D dimer levels >1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ patients have showed significant mortality (18 times) compared to survivors with lower levels (Zhou et al., 2020). Abnormal D-dimer levels and the biomarkers mentioned above were independently associated with below par outcomes in patients infected with coronavirus. Higher D-dimer levels

of ≥ 0.5 mg/L were correlated with three times the risk for poor outcomes (pooled-OR: 3.39; 95% CI: 2.66–4.33; $p < 0.00001$). These poor outcomes were defined as intensive care unit admission (ICU), very low oxygen saturation (<90%), hospital admission, use of mechanical ventilation and even death. Henceforth, we can demonstrate that biomarkers such as D-dimer are beneficial and can help us see the adverse outcomes associated with COVID-19 infection (J. Zhang et al., 2020).

Furthermore, covid infection increases the risk of a thrombotic event in patients. Thus, D dimer levels can be used to monitor disease progression in high-risk prothrombotic complications such as pulmonary and venous thromboembolism, thus initiating early treatment. D Dimer testing is a relatively inexpensive laboratory testing and, with many clinical studies, has proved to be a sufficient biomarker in predicting outcomes; thus, its incorporation in routine testing can be proven helpful in managing high-risk patients and reducing high-risk mortality.

Financing

Without external funding.

Conflict of interest

There is no potential conflict of interests.

Consent to publication

Patient gives consent to publication.

ORCID ID and authors contribution

[0000-0002-7393-0263](https://orcid.org/0000-0002-7393-0263) (B, C, D) Nameera Parveen Shaikh

[0000-0002-1473-4334](https://orcid.org/0000-0002-1473-4334) (B, C, D) Aleena Parveen Shaikh

[0000-0002-2351-9177](https://orcid.org/0000-0002-2351-9177) (A, B, C, D) Ia Murvanidze

[0000-0001-6841-1525](https://orcid.org/0000-0001-6841-1525) (E, F) Eteri Saralidze

[0000-0001-8934-6312](https://orcid.org/0000-0001-8934-6312) (A, D, E, F) Irina Nakashidze

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:

- Apicella, M., Campopiano, M. C., Mantuano, M., Mazoni, L., Coppelli, A., & Del Prato, S. (2020). COVID-19 in people with diabetes: understanding the reasons for worse outcomes. *The lancet. Diabetes & endocrinology*, 8(9), 782–792.
- Berger, J. S., Kunichoff, D., Adhikari, S., Ahuja, T., Amoroso, N., Aphinyanaphongs, Y., ... & Horwitz, L. I. (2020). Prevalence and outcomes of D-dimer elevation in hospitalized patients with COVID-19. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 40(10), 2539-2547.
- Bikdeli, B., Madhavan, M. V., Jimenez, D., Chuich, T., Dreyfus, I., Driggin, E., ... & Lip, G. Y. (2020). COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up: JACC state-of-the-art review. *Journal of the American college of cardiology*, 75(23), 2950-2973.
- Guan, W. J., Ni, Z. Y., Hu, Y., Liang, W. H., Ou, C. Q., He, J. X., ... & Zhong, N. S. (2020). Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *New England journal of medicine*, 382(18), 1708-1720.
- Han, H., Yang, L., Liu, R., Liu, F., Wu, K. L., Li, J., Liu, X. H., & Zhu, C. L. (2020). Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clinical chemistry and laboratory medicine*, 58(7), 1116–1120.
- Kitchens C. S. (2009). Thrombocytopenia and thrombosis in disseminated intravascular coagulation (DIC). *Hematology. American Society of Hematology. Education Program*, 240–246.
- Koçak Tufan, Z., Kayaaslan, B., & Mer, M. (2021). COVID-19 and Sepsis. *TURKISH JOURNAL OF MEDICAL SCIENCES*, 51(SI-1), 3301–3311. <https://doi.org/10.3906/sag-2108-239>
- Li, Y., Zhao, K., Wei, H., Chen, W., Wang, W., Jia, L., Liu, Q., Zhang, J., Shan, T., Peng, Z., Liu, Y., & Yan, X. (2020). Dynamic relationship between D-dimer and COVID-19 severity. *British journal of haematology*, 190(1), e24–e27.
- Li, C., Hu, B., Zhang, Z., Qin, W., Zhu, Z., Zhai, Z., Davidson, B. L., & Wang, C. (2020). D-dimer Triage for COVID-19. *Academic emergency medicine : official journal of the Society for Academic Emergency Medicine*, 27(7), 612–613.
- Malik, P., Patel, U., Mehta, D., Patel, N., Kelkar, R., Akrmah, M., Gabrilove, J. L., & Sacks, H. (2021). Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalisations: systematic review and meta-analysis. *BMJ evidence-based medicine*, 26(3), 107–108.
- Mishra, Y., Pathak, B. K., Mohakuda, S. S., Tilak, T. V. S. V. G. K., Sen, S., P, H., Singh, R., & Singh, A. R. (2020). Relation of D-dimer levels of COVID-19 patients with diabetes mellitus. *Diabetes & metabolic syndrome*, 14(6), 1927–1930.
- Nauka, P. C., Baron, S. W., Assa, A., Mohrmann, L., Jindal, S., Oran, E., ... & Chekuri, S. (2021). Utility of D-dimer in predicting venous thromboembolism in non-mechanically ventilated COVID-19 survivors. *Thrombosis research*, 199, 82-84.
- Poudel, A., Poudel, Y., Adhikari, A., Aryal, B. B., Dangol, D., Bajracharya, T., ... & Gautam, R. (2021). D-dimer as a biomarker for assessment of COVID-19 prognosis: D-dimer levels on admission and its role in predicting disease outcome in hospitalized patients with COVID-19. *PLoS One*, 16(8), e0256744.
- Rodelo, J. R., De la Rosa, G., Valencia, M. L., Ospina, S., Arango, C. M., Gómez, C. I., ... & Jaimes, F. A. (2012). D-dimer is a significant prognostic factor in patients with suspected infection and sepsis. *The American journal of emergency medicine*, 30(9), 1991-1999.
- Sakka, M., Connors, J. M., Hékimian, G., Martin-Toutain, I., Crichi, B., Colmegna, I., ... & Frere, C. (2020). Association between D-Dimer levels and mortality in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review and pooled analysis. *JMV-Journal de Médecine Vasculaire*, 45(5), 268-274.
- Shah, S., Shah, K., Patel, S. B., Patel, F. S., Osman, M., Velagapudi, P., ... & Garg, J. (2020). Elevated D-dimer levels are associated with increased risk of mortality in coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *Cardiology in review*, 28(6), 295-302.
- Singer, M., Deutschman, C. S., Seymour, C. W., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., Bellomo, R., Bernard, G. R., Chiche, J.-D., Coopersmith, C. M., Hotchkiss, R. S., Levy, M. M., Marshall, J. C., Martin, G. S., Opal, S. M., Rubenfeld, G. D., Van Der Poll, T., Vincent, J.-L., & Angus, D. C. (2016). The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, 315(8), 801. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>
- Tang, N., Li, D., Wang, X., & Sun, Z. (2020). Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of thrombosis and haemostasis*, 18(4), 844-847.
- Tang, N., Bai, H., Chen, X., Gong, J., Li, D., & Sun, Z. (2020). Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*, 18(5), 1094–1099.
- Thachil, J., Tang, N., Gando, S., Falanga, A., Cattaneo, M., Levi, M., Clark, C., & Iba, T. (2020). ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*, 18(5), 1023–1026.
- Townsend, L., Fogarty, H., Dyer, A., Martin-Loeches, I., Bannan, C., Nadarajan, P., Bergin, C., O'Farrelly, C., Conlon, N., Bourke, N. M., Ward, S. E., Byrne, M., Ryan, K., O'Connell, N., O'Sullivan, J. M., Ni Cheallaigh, C., & O'Donnell, J. S. (2021). Prolonged elevation of D-dimer levels in convalescent COVID-19 patients is independent of the acute phase response. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*, 19(4), 1064–1070.

Wichmann, D., Sperhake, J. P., Lütgehetmann, M., Steurer, S., Edler, C., Heinemann, A., ... & Kluge, S. (2020). Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: a prospective cohort study. *Annals of internal medicine*, 173(4), 268-277.

Zhang, J. J., Dong, X., Cao, Y. Y., Yuan, Y. D., Yang, Y. B., Yan, Y. Q., ... & Gao, Y. D. (2020). Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*, 75(7), 1730-1741.

Zhou, Y., Zhang, Z., Tian, J., & Xiong, S. (2020). Risk factors associated with disease progression in a cohort of patients infected with the 2019 novel coronavirus. *Ann Palliat Med*, 428-436.

Zhang, L., Yan, X., Fan, Q., Liu, H., Liu, X., Liu, Z., & Zhang, Z. (2020). D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*, 18(6), 1324-1329.

D-димер як біомаркер тяжкості Covid-19

Nameera Parveen Shaikh, Aleena Parveen Shaikh, Ia Murvanidze, Eteri Saralidze, Irina Nakashidze

Faculty of Natural Sciences and Health Care, Batumi Shota Rustaveli State University, Batumi, Georgia

Adress for correspondence:

Nakashidze Irina

E-mail: irinanakashidze@yahoo.com; Irina.nakashidze@bsu.edu.ge

Анотація: коронавірусна інфекція 2019 (COVID-19), гіперкоагуляція та запальні процеси, схиляють пацієнтів до артеріальних і венозних тромботичних подій через активацію тромбоцитів, ендотеліальну дисфункцію та стаз. Існує кілька ознак, за якими підвищений рівень D-димеру свідчить про тяжкість захворювання. Ця оглядова стаття має на меті переглянути значення рівнів D-димеру при COVID-19. Таким чином, згідно з дослідженнями, підвищення рівня D-димеру було суттєво пов'язане з тяжкістю перебігу захворювання та рівнем смертності. Крім того, у випадку смертності госпіталізованих пацієнтів виявляється дуже високий рівень D-димеру, що підтверджує, що D-димер може бути використаний як цінний біомаркер для оцінки клінічних результатів у пацієнтів з Covid-19.

Ключові слова: COVID-19, біомаркери, тяжкість, супутня патологія, смертність



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: 616.34-002:616.34-008.314.4]-06:616-008.9]-085:[615.324:579.8-026.81

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.4\(142\).2023.55-61](https://doi.org/10.32345/USMYJ.4(142).2023.55-61)

Received: June 26, 2023

Accepted: October 31, 2023

Modification of bile acids metabolism with multi-strain probiotic in patients with diarrhea predominant irritable bowel syndrome: a randomized study

Neverovskiy Artem, Polishchuk Serhii

Department of internal medicine №1, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Adress for correspondence:

Neverovskiy Artem

E-mail: artemneverovskiy@gmail.com

Abstract. *one of the irritable bowel syndrome with diarrhea (IBS-D) mechanisms of development is bile acids (BA) malabsorption (BAM). The promising new therapeutic approach for BAM – probiotic bacteria producing bile salt hydrolase (BSH). The aim of the study was to compare the effect of multi-strain probiotic and cholestyramine combination with cholestyramine monotherapy on modifying the parameters of BA metabolism in IBS-D patients. Materials and methods. The trial was conducted as a randomized, open, parallel study and included 108 patients with IBS-D divided into 2 groups: case group (n=57) that received combination of probiotic (*L. rhamnosus*, *L. plantarum*, *S. thermophilus*, *L. acidophilus*, *B. bifidum*, *B. longum*, *B. infantis*, *S. boulardii*) with cholestyramine, and control group (n=51) that received cholestyramine monotherapy during 12 weeks. The total relative activity (RA) of gut bacterial BSH, serum BA (sBA) and fecal BA (fBA) were assessed in all patients. Results: total, primary and secondary sBA and fBA, proportions of primary and secondary fBA were significantly different after 12 weeks within each group comparing to baseline, $p < 0.05$. In case group the proportions of primary and secondary sBA, RA of gut bacterial BSH were significantly different after 12 weeks comparing to baseline, $p < 0.05$. All the parameters of BA metabolism except absolute levels of secondary sBA were significantly different after 12 weeks between the control and case groups, $p < 0.05$. Conclusions: combination of cholestyramine and multi-strain probiotic led to more pronounced alterations of BA metabolism and increasing of gut bacterial BSH-activity comparing to cholestyramine monotherapy. It may explain possible mechanism of action of probiotics in patients with IBS-D and assumed BAM.*

Key words: [Bile Acids and Salts](#), [Diarrhea](#), [Irritable Bowel Syndrome](#), [Malabsorption Syndromes](#), [Probiotics](#)

Introduction

Irritable bowel syndrome (IBS) is one of the most prevalent functional gastrointestinal disorders in routine outpatient clinical practice of gastroenterologists and primary care specialists (Sperber et al., 2021). Scientific understanding of IBS development mechanisms and origin has been changing over the decades: from truly «functional» when it has been considered as a

disease of exclusion without morphological and another pathophysiological basis to disorder of gut-brain interaction (DGBI) (Drossman, 2016). Current concept of IBS as a variant of DGBI is that different structural and biochemical factors may contribute to the development of IBS: genetic abnormalities, immune dysregulation, low-grade intestinal inflammation, visceral hypersensitivity, altered brain processing, changes of gut microbiota,

bile acids malabsorption (BAM) etc. (Holtmann et al., 2016). The latter – BAM – deserves special attention because it was shown that up to half patients with diarrhea predominant IBS (IBS-D) and functional diarrhea (FD) have the evidences of BAM and consequently bile acids diarrhea (BAD) (Min et al., 2022; Camilleri, 2015). Moreover, the Rome Foundation considers the BAM as one of the possible mechanisms of IBS-D development (Mearin et al., 2016). But unfortunately, due to absence of specific clinical features in patients with IBS-D the BAM is commonly overlooked leading to inappropriate management (Kinoshita et al., 2021). Guidelines on the management of BAD recommend the bile acid sequestrants (BAS) as the first line treatment for patients with BAD (Sadowski et al., 2020). Also, BAS are recommended by Rome Foundation (Mearin et al., 2016), Japanese Society of Gastroenterology (Fukudo et al., 2021), United European Gastroenterology and European Society for Neurogastroenterology and Motility (Savarino et al., 2022) as therapeutic option for the treatment of diarrhea in patients with functional gastrointestinal disorders including IBS even without confirmed BAM due to limited access to the diagnostic tests and statistically high prevalence of BAM in IBS-D and FD patients. But side effects and poor toleration of BAS limit their clinical application (Farrugia et al., 2020). Therefore, new therapeutic approaches are need to be investigated. One of the promising directions – probiotics capable to produce bile salt hydrolase (BSH) that ferments primary bile acids (BA) to their secondary forms (Min et al., 2022). But despite the current evidences of the possible connection between altered BA metabolism, microbiota and IBS-D, there are limiting data regarding the using probiotic bacteria and their mechanisms of action in patients with IBS-D and suspected BAM (Zhan et al., 2020).

Aim

So, the aim of present study was to evaluate and compare the effect of combination therapy (multi-strain probiotic and cholestyramine) with cholestyramine monotherapy on modifying the parameters of BA metabolism in patients with IBS-D.

Materials and methods

This clinical investigation was performed in accordance to Good Clinical Practice (GCP)

requirements, Declaration of Helsinki and Ukrainian legislation. All participants of the present trial have signed the written informed consent. The protocol of investigation was approved by the Bioethical Committee of Bogomolets National Medical University (Kyiv, Ukraine).

Design of the trial was chosen as a randomized, open, parallel study. Participants were men and women, aged 18-44 years, with IBS-D. Inclusion criteria were: both sexes, age 18-45 years, diagnosis of IBS-D according to Rome IV criteria (Mearin et al., 2016), negative fecal occult blood and calprotectin tests, negative celiac serology (IgA and IgA to tissue transglutaminase), for women – negative pregnancy test. Exclusion criteria were age > 45 years, any «alarm» feature (weight loss, signs of hemorrhage, anemia, night symptoms, visible blood in stool, palpable abdominal mass, family anamnesis of colorectal cancer), any organic disease of the intestines, medication history of taking the probiotics, antibiotics, laxatives, BAS less than 3 months before the starting of the study; oncological disorders; acute illness less than 2 months before the starting of the study; pregnancy and lactation.

A total of 108 patients with IBS-D were enrolled to the investigation and completed all the steps of the trial. Participants were divided into the 2 groups: case group (n=57) that received combination of investigational multi-strain probiotic (1 capsule b.i.d.) with cholestyramine (4 g b.i.d.) and control group (n=51) that received cholestyramine monotherapy (4 g b.i.d.). The trial was conducted in 2 phases: 1) screening up to 5 days and 2) treatment with investigational therapeutic regimens during 12 weeks. Each 4 weeks patients visited the research center according to individual schedules. All the patients received lifestyle and diet recommendations according to international guidelines (Vasanr et al., 2021). During the investigations it was prohibited to take probiotics, antibiotic, anti-diarrheal drugs.

Investigational medications:

1) Capsules containing live lyophilized bacteria $1.94 \cdot 10^9$ CFU (Lactobacillus rhamnosus – $0.5 \cdot 10^9$ CFU, Lactobacillus plantarum – $0.2 \cdot 10^9$ CFU, Streptococcus thermophilus – $0.5 \cdot 10^9$ CFU, Lactobacillus acidophilus – $0.5 \cdot 10^9$ CFU, Bifidobacterium spp. (Bifidobacterium

bifidum, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*) – $0.24 \cdot 10^9$ CFU); *Saccharomyces boulardii* – 65 mg; dry extract of chamomile flowers (*Matricaria chamomilla* L.) – 50 mg; inulin - 200 mg) – «Opefera» manufactured by World Medicine, Romania.

2) Sachets with powder for oral suspension containing cholestyramine resin 4 g («PMS-cholestyramine regular with orange flavor» manufactured by Pharmascience Inc., Canada).

Assessment of total relative activity (RA) of gut bacterial BSH. The fecal samples of patients were collected and then stored at -80 °C. The ultra-performance liquid chromatography – mass spectrometry (UPLC-MS) was used to evaluate the total enzyme activity of gut bacterial BSH as was previously described (Joyce et al., 2014). The RA of gut bacterial BSH was expressed in units of choloylglycine hydrolase/mL (from *Clostridium perfringens*, EC 3.5.1.24, Sigma-Aldrich).

Assessment of serum BA (sBA). The high-performance liquid chromatography – mass spectrometry (HPLC-MS) of fasting blood samples was used to measure the levels of serum total, primarily (cholic acid (CA) and chenodeoxycholic acid (CDCA)) and secondary (deoxycholic acid (DCA) and lithocholic acid (LCA)) BA as was previously described (Dior et al., 2016). The obtained levels of BA were expressed in nmol/l. Additionally, the levels of primarily and secondary BA were expressed in proportions of total BA.

Assessment of fecal BA (fBA). After the collection the patient's fecal samples were stored under the anaerobic conditions, at 4 °C and then homogenized during the 18 hours with subsequent storing at -80 °C (Dior et al., 2016). The HPLC-MS was used to measure the levels of fecal total, primarily (CA and CDCA) and secondary (DCA and LCA) BA as was previously described (Dior et al., 2016). The obtained levels of BA were expressed in nmol/g of feces. The levels of primarily and secondary BA were additionally expressed in proportions of total BA.

Statistical analysis. The SPSS software (version 23, IBM Corp., Armonk, NY, USA) was used to analyze the results of present trial. Normality of data distribution of continuous variables was checked by the Shapiro-Wilk test. The data were presented as mean with standard

deviation (Mean \pm SD) or median with first and third quartiles [Median (Q1-Q3)] depending on normality of distribution. Unpaired t-test or Wilcoxon test was used to check the difference between the means of groups. Paired t-test and Wilcoxon matched pairs test was used to check difference of repeated variables during study time points. Differences between groups were considered significant in $p < 0.05$.

Results

The baseline characteristics of the study groups in terms of age, sex ratio and BA metabolism indicators were not different (Table 1).

Modification of BA metabolism indicators after 12 weeks of the trial. The absolute levels of total, primary and secondary sBA and fBA, relative levels of primary and secondary fBA were significantly different after 12 weeks of therapy if compare with baseline values within each trial's group, $p < 0.05$. Additionally, in case group the relative levels of primary and secondary sBA, RA of gut bacterial BSH were also significantly different after 12 weeks of therapy if compare with baseline values, $p < 0.05$ (Table 1).

Comparison of study groups with each other shown that after 12 weeks of treatment all the parameters of BA metabolism except absolute levels of secondary sBA were significantly different between the control and case groups, $p < 0.05$ (Table 1).

Discussion

Our investigation revealed that both treatment options (cholestyramine monotherapy and combination of cholestyramine with multi-strain probiotic) significantly changed the most parameters of BA metabolism after 12 weeks of therapy. In terms of serum BA, it was found the decreasing of the absolute levels of total, primary and secondary sBA in both groups. While the relative levels of primary sBA were decreased and secondary sBA were increased only in case group received combination treatment. In terms of fecal BA, it was found the increasing of the absolute levels of total and secondary fBA as well as relative levels of secondary fBA in both groups. But absolute and relative levels of primary fBA were decreased in both groups. These results are comparable with the data from literature. Previous investigations also shown that cholestyramine

Table 1. Characteristics of the study groups at baseline and after 12 weeks of treatment

Indicator		Control group (n=51)*	Case group (n=57)*	Difference, p**
Age, years		30 (23-38)	31 (26-36)	0,978
Sex, women [n(%)]		35 (68,6)	42 (73,7)	0,712
sBA total, nmol/l	Baseline	1,99±0,94	1,86±1,08	0,498
	12 weeks	0,95±0,32 [#]	0,76±0,26 [#]	0,001
sBA primary abs, nmol/l	Baseline	0,89 (0,71-1,56)	0,88 (0,61-1,4)	0,496
	12 weeks	0,57±0,25 [#]	0,41±0,2 [#]	<0,001
sBA primary %	Baseline	55,6±10,9	58,5±13,3	0,214
	12 weeks	60,4 (45-72)	53,6 (40,5-66,6) [#]	0,045
sBA secondary abs, nmol/l	Baseline	0,73 (0,51-1,24)	0,66 (0,42-0,96)	0,132
	12 weeks	0,34 (0,2-0,52) [#]	0,35 (0,24-0,42) [#]	0,603
sBA secondary %	Baseline	44,4±10,9	41,5±13,3	0,214
	12 weeks	39,6 (28,1-55)	46,4 (33,4-59,5) [#]	0,045
fBA total, nmol/g	Baseline	5,78 (5,41-6,24)	5,49 (5,1-6,52)	0,406
	12 weeks	13,3 (11,2-14,82) [#]	14,7 (12-19) [#]	0,005
fBA primary abs, nmol/g	Baseline	1,27 (1,1-1,45)	1,28 (1,1-1,58)	0,569
	12 weeks	1,02 (0,8-1,42) [#]	0,73 (0,51-1,07) [#]	<0,001
fBA primary %	Baseline	22,3±4,8	23,1±4,2	0,392
	12 weeks	7,7 (5,8-10,9) [#]	5 (3,6-7,2) [#]	<0,001
fBA secondary abs, nmol/g	Baseline	4,56±0,71	4,48±0,91	0,639
	12 weeks	12,4 (10,3-13,8) [#]	14,3 (11,3-17,8) [#]	0,001
fBA secondary %	Baseline	77,7±4,8	77±4,2	0,392
	12 weeks	92,3 (89,1-94,2) [#]	95 (92,8-96,4) [#]	<0,001
RA of gut bacterial BSH, U/ml	Baseline	0,098 (0,05-0,13)	0,098 (0,048-0,13)	0,691
	12 weeks	0,1 (0,05-0,13)	0,18 (0,13-0,22) [#]	<0,001

* The data were presented as Mean±SD or Median (Q1-Q3) depending on the normality of data distribution;

** comparison between control and case groups; [#]significant difference in comparison with baseline, $p < 0.05$.

may alter the composition of BA. In patients with primary biliary cholangitis (Li et al., 2021) cholestyramine led to decreasing of total sBA without differences in proportions of primary and secondary sBA, increasing of total and secondary fBA. But in the same time, there were no differences in composition of primary fBA if compare with our trial. In investigation (Vijayvargiya et al., 2020) with applying of another BAS – colesvelam – in patients with BAD it was found the increased level of total fBA and relative level DCA (secondary fBA) after 4 weeks of treatment. But there were no differences in values of primary fBA. The similar trial (Camilleri et al., 2015a) with the applying of colesvelam in patients with IBS-D revealed also increased levels of total fBA and DCA as well

as reduction in CA (primary fBA) after 10 days of treatment. So, results of our investigation in terms of cholestyramine impact on BA metabolism parameters are similar with the data from previous trials but with some exceptions that should be studied in next investigations.

Regarding the role of probiotic in modification of BA metabolism, there were found limited and compromising data. Jones et al. (2012) revealed that consumption of *L. reuteri* led to increased absolute levels of serum unconjugated BA (consist mostly of secondary BA) in healthy participants. In opposite, our trial shown the decreased absolute values of secondary sBA in response to treatment with multi-strain probiotic, but relative levels of these BA were increased. In another trial (Wang et

al., 2014) 4-week prescribing of *L. plantarum* was associated with decreased levels of total fBA. But in more early investigation with healthy patients (Zampa et al., 2004) *Lactobacilli* led to increasing of total fBA. Also, animal studies revealed increased total fBA after *L. fermentum* (Lye et al., 2017) and *L. gasseri* (Li et al., 2022) consumption, decreased conjugated fBA (that consist mostly of primary BA) and increased secondary fBA (Li et al., 2022) in response to *L. gasseri* treatment. However, recent human study (Boonma et al., 2021) with the applying of multi-strain probiotic VSL#3 to IBS patients didn't find any changes in fecal BA profile, and authors related such results with insufficiently powered trial. So, different probiotic bacteria may alter BA metabolism, but exact effect is not clear. It should be noticed that we didn't find the investigations studying the impact of probiotics with cholestyramine combination on BA metabolism.

The present study also found the difference in most parameters of BA metabolism between the trial's groups. It means that additional prescribing of probiotic bacteria may probably enhance the modification of BA metabolism. Such effect may be explained by BSH activity of the investigated probiotic. And our previous investigation with the same probiotic (Polishchuk & Neverovskiy, 2023) revealed it's high BSH activity. Moreover, in present trial it was found that after 12 weeks of treatment the RA of gut bacterial BSH significantly increased in case group received combination with probiotic if compare with baseline levels and with the group on cholestyramine monotherapy. It should be mentioned, that this trial was the continuation of our previous investigation (Polishchuk & Neverovskiy, 2023) where we

found that additional to cholestyramine prescribing of investigated probiotic to patients with IBS-D was more effective in terms of symptomatic relief and treatment efficacy end-points achievement than cholestyramine monotherapy. So, present investigation revealed possible explanation of such effect of additional applying of probiotic bacteria.

Conclusions

In patients with IBS-D combination of cholestyramine and multi-strain probiotic (with *L. rhamnosus*, *L. plantarum*, *S. thermophilus*, *L. acidophilus*, *B. bifidum*, *B. longum*, *B. infantis*, *S. boulardii*) led to more pronounced alterations of BA metabolism indicators, including composition of serum and fecal BA as well as increasing of gut bacterial BSH-activity comparing to cholestyramine monotherapy. So, such results may explain possible mechanism of action of probiotic bacteria and their effectiveness in patients with IBS-D and assumed BAM. But obtained results require confirmation in the next investigations.

Financing

None declared.

Conflict of interests

None declared.

Consent to publication

All participants gave the permission for article publication.

ORCID ID and authors contribution

[0000-0002-2618-6347](https://orcid.org/0000-0002-2618-6347) (A, B, C, D, E, F) Artem Neverovskiy

[0000-0001-6926-9911](https://orcid.org/0000-0001-6926-9911) (A, B, C, D, E, F) Polishchuk Serhii

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

- Boonma, P., Shapiro, J. M., Hollister, E. B., Badu, S., Wu, Q., Weidler, E. M., Abraham, B. P., Devaraj, S., Luna, R. A., Versalovic, J., Heitkemper, M. M., Savidge, T. C., & Shulman, R. J. (2021). Probiotic VSL#3 Treatment Reduces Colonic Permeability and Abdominal Pain Symptoms in Patients With Irritable Bowel Syndrome. *Frontiers in pain research (Lausanne, Switzerland)*, 2, 691689. <https://doi.org/10.3389/fpain.2021.691689>.
- Camilleri M. (2015). Bile Acid diarrhea: prevalence, pathogenesis, and therapy. *Gut and liver*, 9(3), 332–339. <https://doi.org/10.5009/gnl14397>.
- Camilleri, M., Acosta, A., Busciglio, I., Boldingh, A., Dyer, R. B., Zinsmeister, A. R., Lueke, A., Gray, A., & Donato, L. J. (2015a). Effect of colesevelam on faecal bile acids and bowel functions in diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 41(5), 438–448. <https://doi.org/10.1111/apt.13065>.
- Dior, M., Delagrèverie, H., Duboc, H., Jouet, P., Coffin, B., Brot, L., Humbert, L., Trugnan, G., Seksik, P., Sokol, H., Rainteau, D., & Sabate, J. M. (2016). Interplay between bile acid metabolism and microbiota in irritable bowel syndrome.

Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society, 28(9), 1330–1340. <https://doi.org/10.1111/nmo.12829>.

Drossman D. A. (2016). Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV. *Gastroenterology*, S0016-5085(16)00223-7. Advance online publication. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.032>.

Farrugia, A., & Arasaradnam, R. (2020). Bile acid diarrhoea: pathophysiology, diagnosis and management. *Frontline gastroenterology*, 12(6), 500–507. <https://doi.org/10.1136/flgastro-2020-101436>.

Fukudo, S., Okumura, T., Inamori, M., Okuyama, Y., Kanazawa, M., Kamiya, T., Sato, K., Shiotani, A., Naito, Y., Fujikawa, Y., Hokari, R., Masaoka, T., Fujimoto, K., Kaneko, H., Torii, A., Matsueda, K., Miwa, H., Enomoto, N., Shimosegawa, T., & Koike, K. (2021). Evidence-based clinical practice guidelines for irritable bowel syndrome 2020. *Journal of gastroenterology*, 56(3), 193–217. <https://doi.org/10.1007/s00535-020-01746-z>.

Holtmann, G. J., Ford, A. C., & Talley, N. J. (2016). Pathophysiology of irritable bowel syndrome. *The lancet. Gastroenterology & hepatology*, 1(2), 133–146. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(16\)30023-1](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(16)30023-1).

Jones, M. L., Martoni, C. J., & Prakash, S. (2012). Cholesterol lowering and inhibition of sterol absorption by *Lactobacillus reuteri* NCIMB 30242: a randomized controlled trial. *European journal of clinical nutrition*, 66(11), 1234–1241. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2012.126>.

Joyce, S. A., MacSharry, J., Casey, P. G., Kinsella, M., Murphy, E. F., Shanahan, F., Hill, C., & Gahan, C. G. (2014). Regulation of host weight gain and lipid metabolism by bacterial bile acid modification in the gut. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 111(20), 7421–7426. <https://doi.org/10.1073/pnas.1323599111>.

Li, B., Zhang, J., Chen, Y., Wang, Q., Yan, L., Wang, R., Wei, Y., You, Z., Li, Y., Miao, Q., Xiao, X., Lian, M., Chen, W., Qiu, D., Fang, J., Gershwin, M. E., Tang, R., & Ma, X. (2021). Alterations in microbiota and their metabolites are associated with beneficial effects of bile acid sequestrant on icteric primary biliary Cholangitis. *Gut microbes*, 13(1), 1946366. <https://doi.org/10.1080/19490976.2021.1946366>.

Li, X., Xiao, Y., Huang, Y., Song, L., Li, M., & Ren, Z. (2022). *Lactobacillus gasseri* RW2014 Ameliorates Hyperlipidemia by Modulating Bile Acid Metabolism and Gut Microbiota Composition in Rats. *Nutrients*, 14(23), 4945. <https://doi.org/10.3390/nu14234945>.

Lye, H. S., Kato, T., Low, W. Y., Taylor, T. D., Prakash, T., Lew, L. C., Ohno, H., & Liong, M. T. (2017). *Lactobacillus fermentum* FTDC 8312 combats hypercholesterolemia via alteration of gut microbiota. *Journal of biotechnology*, 262, 75–83. <https://doi.org/10.1016/j.jbiotec.2017.09.007>.

Mearin, F., Lacy, B. E., Chang, L., Chey, W. D., Lembo, A. J., Simren, M., & Spiller, R. (2016). Bowel Disorders. *Gastroenterology*, S0016-5085(16)00222-5. Advance online publication. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.031>.

Min, Y. W., Rezaie, A., & Pimentel, M. (2022). Bile Acid and Gut Microbiota in Irritable Bowel Syndrome. *Journal of neurogastroenterology and motility*, 28(4), 549–561. <https://doi.org/10.5056/jnm22129>.

Polishchuk, S., & Neverovskiy, A. (2023). Efficacy of bile salt hydrolase synthesizing probiotic bacteria in the treatment of irritable bowel syndrome with diarrhea. *GASTROENTEROLOGY*, 57(2), 108–114. <https://doi.org/10.22141/2308-2097.57.2.2023.540>.

Sadowski, D. C., Camilleri, M., Chey, W. D., Leontiadis, G. I., Marshall, J. K., Shaffer, E. A., Tse, F., & Walters, J. R. F. (2020). Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guideline on the Management of Bile Acid Diarrhea. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 18(1), 24–41.e1. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.08.062>.

Savarino, E., Zingone, F., Barberio, B., Marasco, G., Akyuz, F., Akpinar, H., Barboi, O., Bodini, G., Bor, S., Chiarioni, G., Cristian, G., Corsetti, M., Di Sabatino, A., Dimitriu, A. M., Drug, V., Dumitrascu, D. L., Ford, A. C., Hauser, G., Nakov, R., Patel, N., ... Barbara, G. (2022). Functional bowel disorders with diarrhoea: Clinical guidelines of the United European Gastroenterology and European Society for Neurogastroenterology and Motility. *United European gastroenterology journal*, 10(6), 556–584. <https://doi.org/10.1002/ueg2.12259>.

Sperber, A. D., Bangdiwala, S. I., Drossman, D. A., Ghoshal, U. C., Simren, M., Tack, J., Whitehead, W. E., Dumitrascu, D. L., Fang, X., Fukudo, S., Kellow, J., Okeke, E., Quigley, E. M. M., Schmulson, M., Whorwell, P., Archampong, T., Adibi, P., Andresen, V., Benninga, M. A., Bonaz, B., ... Palsson, O. S. (2021). Worldwide Prevalence and Burden of Functional Gastrointestinal Disorders, Results of Rome Foundation Global Study. *Gastroenterology*, 160(1), 99–114.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.04.014>.

Vasant, D. H., Paine, P. A., Black, C. J., Houghton, L. A., Everitt, H. A., Corsetti, M., Agrawal, A., Aziz, I., Farmer, A. D., Eugenicos, M. P., Moss-Morris, R., Yiannakou, Y., & Ford, A. C. (2021). British Society of Gastroenterology guidelines on the management of irritable bowel syndrome. *Gut*, 70(7), 1214–1240. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-324598>.

Vijayvargiya, P., Camilleri, M., Carlson, P., Nair, A., Nord, S. L., Ryks, M., Rhoten, D., Burton, D., Busciglio, I., Lueke, A., Harmsen, W. S., & Donato, L. J. (2020). Effects of Colesevelam on Bowel Symptoms, Biomarkers, and Colonic Mucosal Gene Expression in Patients With Bile Acid Diarrhea in a Randomized Trial. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 18(13), 2962–2970.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.02.027>.

Wang, L., Zhang, J., Guo, Z., Kwok, L., Ma, C., Zhang, W., Lv, Q., Huang, W., & Zhang, H. (2014). Effect of oral consumption of probiotic *Lactobacillus planatarum* P-8 on fecal microbiota, SIgA, SCFAs, and TBAs of adults of different ages. *Nutrition* (Burbank, Los Angeles County, Calif.), 30(7-8), 776–83. e1. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2013.11.018>.

Yoshikazu Kinoshita, Tsuyoshi Sanuki, Sachiko Oouchi, Kousaku Kawashima & Shunji Ishihara (2021). Bile Acid Diarrhea: An Etiology of Chronic Diarrhea Easily Overlooked. *Shimane J. Med. Sci.*, 38, 89-97. https://doi.org/10.51010/sjms.38.3_89.

Zampa, A., Silvi, S., Fabiani, R., Morozzi, G., Orpianesi, C., & Cresci, A. (2004). Effects of different digestible carbohydrates on bile acid metabolism and SCFA production by human gut micro-flora grown in an in vitro semi-continuous culture. *Anaerobe*, 10(1), 19–26. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2003.12.002>.

Zhan, K., Zheng, H., Li, J., Wu, H., Qin, S., Luo, L., & Huang, S. (2020). Gut Microbiota-Bile Acid Crosstalk in Diarrhea-Irritable Bowel Syndrome. *BioMed research international*, 2020, 3828249. <https://doi.org/10.1155/2020/3828249>.

Модифікація обміну жовчних кислот при застосуванні мультиштамового пробіотику у пацієнтів із синдромом подразненого кишечника з діареєю: рандомізоване дослідження

Неверовський Артем, Поліщук Сергій

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

Address for correspondence:

Neverovsky Artem

E-mail: artemneverovskiy@gmail.com

Анотація: одним із механізмів розвитку синдрому подразненого кишечника з діареєю (СПК-Д) є мальабсорбція жовчних кислот (МЖК). Новий перспективний терапевтичний підхід до МЖК – застосування пробіотичних бактерій, що продукують гідролазу солей жовчних солей (ГСЖК). Метою дослідження було порівняти вплив комбінації мультиштамового пробіотику і холестираміну з монотерапією холестираміном на модифікацію показників метаболізму жовчних кислот (ЖК) у пацієнтів із СПК-Д. Матеріали та методи. Дослідження було проведене за дизайном рандомізованого, відкритого, паралельного та включало 108 пацієнтів із СПК-Д, розділених на 2 групи: дослідна група (n=57), де призначалась комбінація пробіотику (на основі *L. rhamnosus*, *L. plantarum*, *S. thermophilus*, *L. acidophilus*, *B. bifidum*, *B. longum*, *B. infantis*, *S. boulardii*) та холестираміну та контрольна група (n=51), яка отримувала монотерапію холестираміном протягом 12 тижнів. У всіх пацієнтів оцінювали загальну відносну активність (ВА) кишкової бактеріальної ГСЖК, рівні сироваткових ЖК (сЖК) і фекальних ЖК (фЖК). Результати: абсолютні рівні загальних, первинних та вторинних сЖК та фЖК, відносні рівні первинних та вторинних фЖК значно відрізнялися через 12 тижнів у кожній групі порівняно з вихідними значеннями, $p < 0,05$. У дослідній групі відносні рівні первинних та вторинних сЖК, ВА кишкової бактеріальної ГСЖК значно відрізнялися через 12 тижнів порівняно з вихідними значеннями, $p < 0,05$. Усі показники метаболізму ЖК, окрім абсолютних рівнів вторинних сЖК, достовірно відрізнялися через 12 тижнів між контрольною та дослідною групами, $p < 0,05$. Висновки: комбінація холестираміну та мультиштамового пробіотику призводила до більш виражених змін метаболізму ЖК та підвищення ВА кишкової бактеріальної ГСЖК порівняно з монотерапією холестираміном. Це може пояснити можливий механізм дії пробіотиків у пацієнтів із СПК-Д та ймовірною МЖК.

Ключові слова: жовчні кислоти та солі, діарея, синдром подразненого кишечника, синдроми мальабсорбції, пробіотики.



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: 159.9+613]:616.89-008.454]-053.81-054.73(71=161.2):355.01(477)«2022»

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.4\(142\).2023.62-68](https://doi.org/10.32345/USMYJ.4(142).2023.62-68)

Received: June 11, 2023

Accepted: October 19, 2023

Psychohygienic evaluation of depression level among Ukrainian youth forced to emigrate to Canada due to the war in Ukraine

Kozyr Olena¹, Blagaia Anna²

¹Student of medical faculty №2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

²Associate professor of Hygiene and Ecology department, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Corresponding Author:

Olena Kozyr

E-mail: kozyr10022001@gmail.com

Abstract: the ongoing war in Ukraine since 2014 has led to the forced migration of thousands of people, resulting in a range of social and psychological problems, including depression. In light of this, the purpose of the research was to investigate the level of depression among youth who were forced to emigrate abroad due to the war. The study was conducted in Canada in 2023 using the Patient Health Questionnaire-9 of young people aged 16 to 30 years old who emigrated from Ukraine due to the war escalation on the 24th of February 2022. The PHQ-9 is a questionnaire used to assess the level of depression symptoms in the last two weeks based on 9 questions which show the level of the depression disorder or indicate the risks of its development. The research aims to raise awareness of the psychological well-being issue among war-displaced people between Russia and Ukraine to determine the level of depression, which allows providing practical recommendations for managing depression in the context of migration and developing psychological support and rehabilitation programs for this population. The study's findings suggest that a moderate level of depression, with increased levels of the moderate option, was observed among Ukrainian refugees aged 16 to 30 years old who migrated to Canada. The results also showed that the number of respondents who did not have signs of depression decreased due to the war. The average value of the sample slightly increased from 9.4 in 2022 to 10.9 in the current study. However, values of 9 and 10 are borderline for distinguishing «mild» and «moderate» levels of depression, so it can be assumed that this year was transitional between these conditions. The results of studying the most popular answers to some survey questions show that problems with falling asleep, poor sleep quality or too much concern more than half of the respondents almost every day. It can be argued that the stress associated with migration and war significantly affected the quality of sleep among young people. One-third of respondents reported poor appetite or overeating, which can be resolved with simple recommendations and advice. These findings highlight the potential need for mental health support for this population. The data obtained can be useful for government agencies in Canada and Ukraine, social services, psychological counsellors, and all those working with military and civilian refugees in the territories of North America and Europe.

Keywords: [Armed Conflicts](#), [Data Analysis](#), [Depression](#), [Emigrants](#), [Mental Health](#), [PHQ-9](#).

Introduction

The ongoing war in Ukraine since 2014 has resulted in the forced migration of thousands of people, leading to a range of social and psychological problems. Therefore, this research aims to investigate the level of depression among young people who were forced to emigrate to Canada due to the war in Ukraine. The research will be conducted using the Patient's Health Questionnaire (PHQ-9) among young people aged between 16 and 30. PHQ-9 is a survey used to assess the level of depression symptoms in the past two weeks.

In the case of young people who have moved abroad due to the war, depression may be caused by stress associated with the loss of their home social contacts, as well as the cultural and economic transition to a new country. These factors may lead to feelings of alienation, uncertainty, and loss of control over their lives. Among the symptoms observed in young people living abroad are a constant feeling of doubt, hopelessness, loss of interest in life, loss or increase in appetite, insomnia or oversleeping, feelings of guilt or despair, helplessness, and alienation from others, decreased self-esteem and feelings of inadequacy in their lifestyle, problems with concentration and decision-making, thoughts of death or suicide (George U et al., 2015).

Depression among young people who have moved abroad due to the war can significantly worsen their quality of life, affect their social interaction, and reduce their success in education and work. Therefore, research on the level of depression among young people in emigration will help us to understand the problems and address them both at the level of assistance provided by the state and through self-help among the population.

Aim

The research aims to determine the level of depression using the PHQ-9 questionnaire, which will allow for the assessment of mental disorders among the 16-30-year-old population group of Ukrainian emigrants in Canada and provide practical recommendations for managing depression in the context of immigration. The study aims to raise awareness about the problem of psychological well-being among immigrants affected by the war between Russia and Ukraine. It may aid in developing psychological support and

rehabilitation programs for this population group. The research has significant practical implications for understanding the psychological state of young people who have moved due to the war in Ukraine since February 24, 2022. The study's results provide insight into the level of depression among this group of people and identify possible psychological issues that arise from such stressful situations.

Materials and Methods

The present study presents the results of a statistical survey on the prevalence and severity of depression among Ukrainian youth who have emigrated to Canada due to the war in Ukraine. Online and face-to-face surveys were used to collect data from Ukrainian immigrants in Canada aged 16-30 based on the PHQ-9 questionnaire. According to the study conducted by Laura P. Richardson, MD, MPH, in her work «Evaluation of the Patient Health Questionnaire (PHQ-9) for Detecting Major Depression among Adolescents», the PHQ-9 questionnaire among adolescents has an optimal cut point. Its sensitivity and specificity are similar to those of adults, making it suitable for use among different age groups. This tool's brief nature and ease of use make the PHQ-9 an adequate choice for service providers and researchers who seek to introduce depression screening in primary care settings (Richardson, L. P. et al., 2010).

The PHQ-9 stands out as an ideal choice for online surveys focusing on assessing depressive symptoms and understanding respondents' mental health. Its scalability allows for broad outreach, enabling data collection from diverse populations. This feature is instrumental in acquiring larger sample sizes, facilitating comprehensive insights into depressive symptoms among various groups. Moreover, the PHQ-9 prioritizes respondent privacy and anonymity, crucial aspects of online surveys. It gathers sensitive mental health information while ensuring confidentiality. With its established validity, user-friendly interface, and standardized structure, the PHQ-9 emerges as a reliable tool, simplifying data analysis and enabling comparisons across different demographics or timeframes in online research initiatives.

The questionnaire consists of 9 questions and four answer options coded by number corresponding to the duration of the patient's symptom. The minimum score is 0, and the maximum score is 27.

The sum of the scores can be used to assess the severity of depression and interpret it on a scale:

- 0 – 4 None-minimal
- 5 – 9 Mild
- 10 – 14 Moderate
- 15 – 19 Moderately severe
- 20 – 27 Severe

The questionnaire also includes a functional health assessment that indicates how emotional difficulties or problems affect work, home life, or relationships with others. The residents of Ukraine, aged 16 to 30, who left the territory of Ukraine after the escalation of the war on February 24th, 2022, and who are currently in the territory of Canada at the time of the study became the research subject. To assess the results, 55 questionnaires corresponding to the specified sample were selected, of which 10 were offline and 45 were online. The sample size of 55 respondents was chosen due to limited resources for data collection and analysis. Also, the study focused on a narrowly defined phenomenon within a relatively homogeneous population, making a smaller sample size appropriate for effective analysis and insights. The survey was conducted in three languages, English, Ukrainian, and Russian, to cover the maximum audience. The screening primarily utilized the English version of PHQ-9 as the original language for its highest accuracy in question understanding. Nevertheless, respondents were offered the choice to opt for translated versions if they felt more comfortable expressing themselves in a language other than English. Validation, cleaning, and evaluation of data occurred after. Statistical characteristics such as mean, mode, median, and standard deviation were used to analyze the data. Diagrams were constructed based on the obtained data for visual representation of the study. Evaluation of results, comparison with existing data, and development of clinical recommendations became the final step of the investigation.

The data analysis was executed using Microsoft Excel software to conduct a comprehensive examination of the dataset. Initially, raw data was imported into Excel to ensure data accuracy. Subsequently, a series of data cleaning and organization procedures were implemented to enhance data quality. Descriptive statistical analyses were then performed, encompassing computations of key statistical parameters such as means, standard deviations, and

frequencies, employing Excel's inherent functions. Furthermore, graphical representations were generated, employing various visualization tools within Excel, to effectively illustrate the distributional patterns and interrelationships within the dataset.

Results

Based on the results of the anonymous online and offline survey of 55 Ukrainians who moved to Canada due to the war in Ukraine on February 24th 2022, the analysis of the obtained data indicates that:

- No signs of depression were reported in 3.63%
- A mild level of depression was reported in 34.5%
- A moderate level of depression was reported in 29.1% of respondents
- A moderate-severe level of depression was reported in 25.5%
- And a severe level was reported by 7.27%

The diagram showing the distribution of depression levels in the sample is shown in Figure 1.

The most common level of depression among respondents was «Mild» (34.5%), which may indicate that resettled individuals are experiencing stress and adapting to new living conditions.

29.1% of respondents described their emotional state as «Moderate», indicating emotional imbalance among resettled individuals.

25.5% of respondents reported their emotional state as «Moderate-severe», which may indicate serious problems adapting to new living conditions and needing additional support.

It is worth noting that 7% describe their symptoms as «Severe» (7.27%), which requires

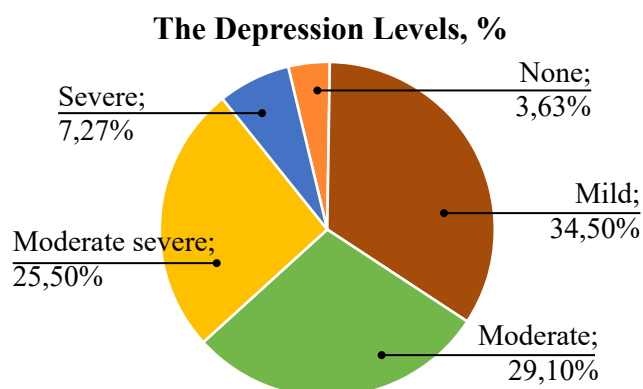


Figure 1: The diagram of the distribution of depression levels in the sample, %

urgent action, as some resettled individuals may be experiencing severe emotional problems and require professional help.

«None» level of emotional state was reported by 3.63% of respondents, which may indicate that some resettled individuals have successfully adapted to new living conditions in Canada.

Therefore, the study results indicate that Ukrainian resettled individuals who moved to Canada due to the war in Ukraine as of February 24, 2022, may experience emotional imbalance and require additional support and assistance for successful adaptation to new living conditions.

The definition of some statistical indicators shows:

- Mean=10.91 corresponding to a Moderate level
- Mode=8 corresponding to Mild level
- Median=10.5 corresponding to Moderate level
- Standard Error=5.19
- Confidence Interval=1.40

According to the data, among the migrants aged 16 to 30 who moved to Canada due to the war in Ukraine on February 24, 2022, the average level of depression is 10.91, which corresponds to a moderate level of depression. The mode is 8, indicating that most responses in the sample show moderate depression. The median is 10.5, which also corresponds to a moderate level of depression. The standard error is 5.19. The confidence interval is 1.40, indicating that the average depression value for the entire population can lie between 9.51 and 12.31 with a probability of 95%.

It is interesting to study the most popular responses to some survey questions. Thus, the mode of the sample on the question «Trouble falling asleep, staying asleep, or sleeping too much» is option 3, which corresponds to the answer «nearly every day». It can be argued that stress associated with migration and war significantly affects the sleep quality of young people. The most popular answer to the questions «Feeling tired or having little energy» and «Little interest or pleasure in doing things» was 2, corresponding to «more than half the days». One-third of respondents, 32.7%, reported poor appetite or overeating, which has the potential to be corrected through simple recommendations and advice.

Thus, the study results indicate that among migrants aged 16 to 30 who moved to Canada due to the war in Ukraine since February 24, 2022, there is a moderate level of depression with the presence of elevated levels of the mean value.

The research has some possible limitations, such as sample selection: the study surveyed 55 participants who had moved to Canada due to the war in Ukraine since February 24, 2022; age limitation: only participants aged 16 to 30 were included in the study; geographical limitation: the study was conducted only among Ukrainians who had moved to Canada. This may limit the applicability of the study's results to this group of people and make it impossible to generalize the results to other geographical areas. Possible response errors might be presented: in anonymous surveys, there may be issues with the accuracy of responses, as they may be insufficiently precise or reflect distorted perceptions of the respondents about their condition.

Discussion

Compared with the previous study among young people, the respective data received for the recent study in 2022 at the time of the Covid-19 Pandemic showed that the minimal degree of depression was 24%, mild was 26%, moderate – 30%, severe – 10%, and highly severe was 4%. The mean was 9.4, the standard deviation was 5.59, the error of the mean was 2.50, and the left confidence interval (95%) was 2.45, while the right confidence interval (95%) was 16.35 (Jerish L.R., 2023).

According to the results of the previous study, the minimal degree of depression was 24%, which is higher than in the current study (3.63%). Therefore, due to the war, the number of respondents without any signs of depression decreased. The average level of depression was approximately the same in both studies (10.91 compared to 9.4). However, the average number of people with moderate and moderately severe depression was higher in the current study (54.6%) than in the previous one (40%). In the previous study, there were fewer people with severe depression (4%) than in the current one (7%). The chart shows the dispersion of levels of depression in 2022 and 2023 in Figure 2.

Therefore, it can be stated that the degree of depression among young Ukrainians in 2023 who moved to Canada due to the war in Ukraine since

The Dispersion of levels of the depression in 2022 and 2023, %

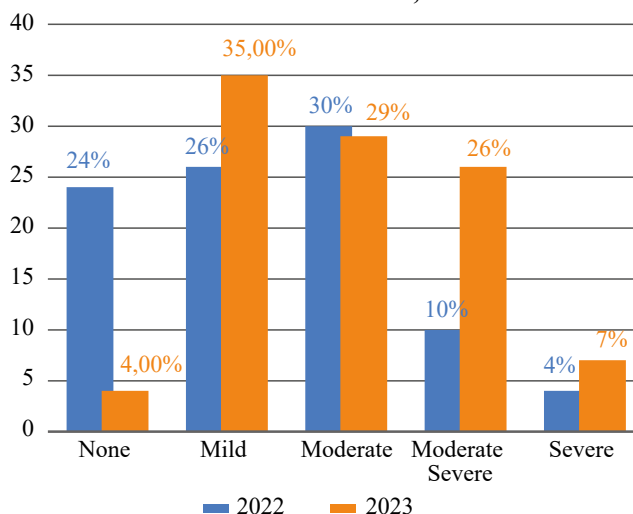


Figure 2. The Dispersion of levels of the depression in 2022 and 2023, %

February 24, 2022, increased compared to the previous study in 2022. Still, the average level of depression remained the same. The sample mean value slightly increased from 9.4 in 2022 to 10.9 in the current study. However, values of 9 and 10 are borderline for distinguishing «mild» and «moderate» levels of depression, so it can be assumed that this year was transitional between these conditions.

After comparing past and current research, the results showed a better mental health status than expected. However, the slight difference between 2022 and 2023 could be attributed to the significant spike in depressive disorders caused by Covid-19. As such, the effects of lockdown and pandemic are comparable to those of full-scale war and active hostilities in terms of mental hygiene. Chaaya's study on the mental health status of Ukrainian youth in recent years argues that the combined effect of the Covid-19 pandemic and the Russian invasion of Ukraine resulted in a surge of mental health disorders, including anxiety, post-traumatic stress disorder, depression, reduced behaviour aimed at seeking psychiatric help, substance use disorders, and destructive behavioural disorders.

Damiano Rizzi, in the article «Running Away from the War in Ukraine: The Impact on Mental Health of Internally Displaced Persons (IDPs) and Refugees in Transit in Poland», provides indicators of the mental health of Ukrainian refugees in Poland during the war. An adapted scale showed

strong (21.4%) or very strong (19.1%) anger in 40.5% of the sample; serious (23.3%) or very serious (30.5%) anxiety, as well as severe (31.3%) or very severe (26%) depression. Finally, 15.2% of refugees reported serious sleep disturbances (10.8% serious and 4.4% very serious). He concludes that the condition of refugees and displaced persons is a new problem in the field of trauma-related mental illness. The results of his study on anxiety, anger, and depression are comparable to those obtained in this research and show a similar trend.

Possible directions for future work include further studies on the levels of depression and other mental disorders among refugees and military personnel from different countries, which would help understand the factors affecting their mental health and identify the most effective support methods. Development of programs and interventions aimed at improving the mental health of refugees and military personnel, including support programs for veterans and their families, would help them adapt to new living conditions, reduce stress and improve their quality of life. Researching to understand how different psychotherapy methods can be effective for different cultures and groups of refugees would help develop national and cultural variants of support programs. Finally, the development of additional diagnostic and monitoring methods for the mental health of refugees, including diagnostic tests and mobile applications, would help quickly identify and track mental disorders and provide quick access to support.

Conclusion

The presented scientific work provides the results of a study of the level of depression in March 2023 among newly arrived Ukrainians aged 16 to 30 who are currently residing in Canada and were forced to leave Ukraine due to the full-scale war that began on February 24, 2022. Based on the results of an anonymous online and offline survey of 55 Ukrainians show that no signs of depression were reported by 3.63% of respondents; a mild level – 34.5% of respondents, a moderate level – 29.1% of respondents, a moderately severe level – 25.5% of respondents, and a severe level of depression was reported by 7.27% of respondents. Overall, the results suggest that a significant proportion of Ukrainians who moved to Canada due to the war in Ukraine are experiencing symp-

toms of depression, with over 66% reporting either moderate or severe levels. These findings highlight the potential need for mental health support for this population. After calculating some statistical indicators, it was found that the average level of depression among respondents is 10.91, which means a moderate level of depression. The mode is 8, and the median is 10.5, indicating that most of the sample's responses show a moderate level of depression as well. The results of studying the most popular answers to some survey questions are worth paying attention to. For the question about the problems with falling asleep, poor sleep quality or too much sleep, the sample mode is 3, corresponding to the answer almost daily. It can be argued that the stress associated with migration and war significantly affected the quality of sleep among young people. The most popular answer to the questions about feeling tired or experiencing a lack of energy and complaints about having little interest or pleasure in doing things was 2, which means that half of the time, the respondents are not satisfied with their emotional and mental status as well as a lack of the motivation and the feeling of the achievement. One-third of respondents, 32.7%, reported poor appetite or overeating, which can be resolved with simple recommendations and advice.

Thus, the results of the study indicate that among refugees aged 16 to 30 who moved to Canada due to the war in Ukraine since February 24, 2022, a moderate level of depression with increased levels of the middle option is observed. According to the results of a previous study, the minimum degree of depression was 24%, which is higher than in the current study (3.63%). Therefore, the number of

respondents who do not have signs of depression has decreased due to the war.

The average value of the sample slightly increased to 9.4 in 2022, and 10.9 in the current study, although values of 9 and 10 are borderline for distinguishing «mild» and «moderate» levels of depression, so it can be assumed that this year was transitional from mild to moderate depression.

The results of the study help to assess the mental state of a new population group in Canada, which has experienced significant psychological stress both from war in their own country and from the challenges of adapting to a new country. The data obtained can be useful for government agencies in Canada and Ukraine, social services, psychological counsellors, and all those working with military and civilian refugees in the territories of North America and Europe.

Financing

The current study was performed without financing.

Conflict of interests

The authors have no conflict of interest to declare.

Consent to publication

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

ORCID ID and author's contribution

(B, C, D) Kozyr Olena

[0000-0002-2451-9689](https://orcid.org/0000-0002-2451-9689) (A, E, F) Blagaia Anna

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

Chaaya, C., Devi Thambi, V., Sabuncu, Ö., Abedi, R., Osman Ahmed Osman, A., Uwishema, O., & Onyeaka, H. (2022). Ukraine – Russia crisis and its impacts on the mental health of Ukrainian young people during the COVID-19 pandemic. *Annals of medicine and surgery* (2012), 79, 104033. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2022.104033>.

George U, Thomson MS, Chaze F, Guruge S. Immigrant Mental Health, A Public Health Issue: Looking Back and Moving Forward. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2015; 12(10):13624-13648. <https://doi.org/10.3390/ijerph121013624>.

Institute of Health Metrics and Evaluation. Global Health Data Exchange GHDx. <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool?params=gbd-api-2019-permalink/d780dffbe8a381b25e1416884959e88b>.

Jerish L.R. (2023). Hygienic assessment of depression spread dynamics in NMU foreign students. Annual Young Medical Scientists' Conference 2022, AYMSConf 2022. Український науково-медичний молодіжний журнал, 133(3), 74. <https://doi.org/10.32345/USMJ.SUPPLEMENT.3.2022.5-147>.

Richardson, L. P., McCauley, E., Grossman, D. C., McCarty, C. A., Richards, J., Russo, J. E., Rockhill, C., & Katon, W. (2010). Evaluation of the Patient Health Questionnaire-9 Item for detecting major depression among adolescents. *Pediatrics*, 126(6), 1117–1123. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-0852>.

Rizzi, D., Ciuffo, G., Sandoli, G., Mangiagalli, M., de Angelis, P., Scavuzzo, G., Nych, M., Landoni, M., & Ionio, C. (2022). Running Away from the War in Ukraine: The Impact on Mental Health of Internally Displaced Persons (IDPs) and Refugees in Transit in Poland. International journal of environmental research and public health, 19(24), 16439. <https://doi.org/10.3390/ijerph192416439>.

Психогігієнічна оцінка рівня депресії серед української молоді, яка внаслідок війни в Україні була змушена емігрувати до Канади

Козирь Олена¹, Благая Анна²

¹Студентка медичного факультету №2, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

²Доцентка кафедри гігієни та екології, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

Адреса для кореспонденції:

Olena Kozyr

E-mail: kozyr10022001@gmail.com

Анотація: війна, яка триває в Україні з 2014 року, призвела до вимушеної міграції тисяч людей, що, у свою чергу, стало причиною низки соціальних і психологічних проблем, включаючи депресію. З огляду на це метою нашої роботи було дослідити рівень депресії серед молоді, яка внаслідок війни була змушена емігрувати за кордон. Дослідження проводилося в Канаді в 2023 році за допомогою опитувальника Patient Health Questionnaire-9 серед молодих людей віком від 16 до 30 років, які емігрували з України через ескалацію війни 24 лютого 2022 року. PHQ-9 – це опитувальник, який використовується для оцінки рівнів симптомів депресії за останні два тижні на основі 9 питань, які показують рівень депресивного розладу або вказують на ризики його розвитку. Дослідження спрямоване на підвищення обізнаності про психологічне благополуччя серед переселенців з України для визначення рівня депресії, що дозволяє надати практичні рекомендації щодо управління депресією в контексті міграції та розробити програми психологічної підтримки та реабілітації для цього населення. Результати дослідження свідчать про те, що серед українських біженців віком від 16 до 30 років, які емігрували до Канади, спостерігався помірний рівень депресії з підвищеним рівнем помірного варіанту. Результати також показали, що через війну зменшилася кількість респондентів, які не мали ознак депресії. Середнє значення вибірки децю зросло з 9,4 у 2022 році до 10,9 у поточному дослідженні. Проте значення 9 і 10 є граничними для розрізнення «легкого» і «помірного» рівнів депресії, тому можна припустити, що цей рік був перехідним між цими станами. Результати вивчення найпопулярніших відповідей на деякі запитання опитування показують, що проблеми із засинанням, поганою якістю сну або надмірним сном хвилюють більше половини респондентів чи не щодня. Можна стверджувати, що стрес, пов'язаний з міграцією та війною, значно вплинув на якість сну молоді. Третина респондентів повідомили про поганий апетит або переїдання, які можна вирішити простими рекомендаціями та порадами. Ці результати підкреслюють потенційну потребу в підтримці психічного здоров'я для цієї групи населення. Отримані дані можуть бути корисними державним установам Канади та України, соціальним службам, психологічним консультантам та всім, хто працює з військовими та цивільними біженцями на території Північної Америки та Європи.

Ключові слова: збройні конфлікти, аналіз даних, депресія, емігранти, психічне здоров'я, PHQ-9.



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: 616.728.2-018.3-007.24-085.825=111

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.4\(142\).2023.69-79](https://doi.org/10.32345/USMYJ.4(142).2023.69-79)

Received: June 11, 2023

Accepted: October 21, 2023

Review of the Role of Biomechanical Research in Developing Rehabilitation Physiotherapy Programs for Patients with Coxarthrosis

Hryshyn Ivan¹, Antonova-Rafi Julia²

¹PhD, National Technical University of Ukraine «Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute», Kyiv, Ukraine

²Associate Professor, PHD, candidate of technical sciences, Biosafety and Human Health Department of the Faculty of Biomedical Engineering, National Technical University of Ukraine «Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute», Kyiv, Ukraine

Adress for correspondence:

Hryshyn Ivan

E-mail: i.greeshyn.l@gmail.com

Abstract: modern biomechanical research has introduced innovative possibilities for crafting rehabilitation physiotherapy programs. These investigations are transforming conventional approaches in designing rehabilitation physiotherapy programs for coxarthrosis treatment, leading to enhanced patient outcomes through pain reduction and improved quality of life. The objective of this study is to emphasize the contemporary application of biomechanical research in shaping rehabilitation physiotherapy programs for individuals with coxarthrosis. The following hypothesis is put forward within the framework of the raised issue: «Integration of biomechanical studies in the development of rehabilitation physiotherapy programs for patients with coxarthrosis will have a positive effect in the development of rehabilitation personal software techniques». The article anticipates the application of synthesis and analysis methods aimed at a comprehensive study of the role of biomechanical research in the development of effective physiotherapy rehabilitation programs for patients. The analysis and synthesis of scientific literature in the review article serve not only to summarize existing data but also to form a new level of understanding of the problem, which is an important step in improving clinical practice and developing new physiotherapy methods. Based on the specified methods, an analysis is being conducted to identify challenges in the implementation of biomechanical research methods and explore potential solutions within the framework of monitoring the outcomes of physical therapy in the treatment of coxarthrosis. Conclusion – examining the role of biomechanical research in rehabilitating patients with coxarthrosis is justified in terms of addressing the relevance of the issue and outlining the contemporary need for effective treatment methods, increased objectivity and quality of rehabilitation, and the search for ways to improve the quality of life for patients. During this review, it was established that biomechanical research of rehabilitation physiotherapy programs for coxarthrosis is an important method for evaluating the effectiveness of these programs.

Keywords: [Osteoarthritis](#), [Joints](#), [Physical Therapy Modalities](#), [Rehabilitation](#), [Program](#).

Introduction

Coxarthrosis (hip osteoarthritis) is a serious degenerative joint disease accompanied by damage to cartilage tissue and the development of inflammatory processes (Afanasiev et al., 2021). This disease leads to significant pain, restricted movement, and poor quality of life in patients (Latoguz et al., 2022).

Accordingly (Strafun et al. (2018), biomechanical research has opened up new possibilities for the development of rehabilitation physiotherapy programs. The research revolutionizes the general approaches applied in the development of rehabilitation physiotherapy programs for the treatment of coxarthrosis, contributing to better patient outcomes by reducing pain and improving their quality of life.

Since the treatment of coxarthrosis has long been an urgent problem, the relevance of using biomechanical research in the development of rehabilitation physiotherapy programs for patients with coxarthrosis is emphasized through several key aspects:

- Individualization of treatment: each patient has unique characteristics that affect the mechanics of movement and function of a hip joint. Biomechanical research allows us to develop individualized rehabilitation programs that take into account the patient's personal characteristics;

- Minimizing the risk of complications: a correct assessment of the biomechanical aspects of movement helps to avoid loads that can lead to further joint wear and deterioration of the patient's condition;

- Improving the effectiveness of rehabilitation: the use of biomechanical data helps specialists to accurately identify problematic aspects of joint function and focus on them during treatment;

- Ensuring maximum results: an individual approach developed on the basis of biomechanical data helps to achieve the best rehabilitation results and improve the patient's quality of life;

- Surgery preparation capabilities: In patients who require surgical intervention, biomechanical testing allows us to prepare the joint for surgery and optimize the surgical plan.

- Progress monitoring: Biomechanical analyses allow us to continuously monitor a patient's progress during rehabilitation and adjust the treatment program if necessary.

All these factors emphasize the relevance of the need for a comprehensive examination to determine the role of biomechanical research in developing rehabilitation programs for coxarthrosis, contributing to optimal treatment and improvement of patients' lives.

Aim

The aim of this study is to highlight the contemporary use of biomechanical research in the development of rehabilitation physiotherapy programs for patients with coxarthrosis.

Materials and methods

The article anticipates the application of synthesis and analysis methods aimed at a comprehensive study of the role of biomechanical research in the development of effective physiotherapy rehabilitation programs for patients. The analysis and synthesis of scientific literature in the review article serve not only to summarize existing data but also to form a new level of understanding of the problem, which is an important step in improving clinical practice and developing new physiotherapy methods. Based on the specified methods, an analysis is being conducted to identify challenges in the implementation of biomechanical research methods and explore potential solutions within the framework of monitoring the outcomes of physical therapy in the treatment of coxarthrosis.

Review and Discussion

Accordingly, over the last 10 years, there has been a significant increase in research aimed at understanding the mechanisms of coxarthrosis and developing effective treatment methods. The paper (Strafun et al., 2018) notes that biomechanical research of rehabilitation physical therapy programs for coxarthrosis is aimed at evaluating the effectiveness of these programs in restoring the mobility, strength, and function of the hip joint. The paper (Shavkatovich, 2023) emphasizes the importance of finding optimal therapeutic and rehabilitation strategies for developing modern physical therapy programs in the treatment of coxarthrosis. According to (Fishchenko et al., 2018) the methodological

importance of using biomechanical research in the development of rehabilitation physiotherapy programs for patients with coxarthrosis is to develop a scientific and systematic approach to the treatment and rehabilitation of this disease. According to (Moldovan, & Mindrescu, 2019) the overall methodological importance of using biomechanical research is to improve the quality and outcomes of treatment for patients with coxarthrosis and other joint diseases by providing evidence-based, individualized, and effective rehabilitation approaches. Studies have shown that the integration of biomechanical aspects into rehabilitation programs can significantly improve outcomes for patients with coxarthrosis by reducing pain, improving function, and slowing disease progression.

Table 1 analyzes the role of biomechanical research in the development of rehabilitation physiotherapy programs for patients with coxarthrosis and shows the main aspects of this role.

Table 1 demonstrates how biomechanical research affects various aspects of the rehabilitation of patients with coxarthrosis and highlights their importance in improving treatment and

outcomes for this category of patients. It is also worth noting that the aspects mentioned in Table 1 strengthen the role of biomechanical research as an important tool in improving the rehabilitation of patients with coxarthrosis and other joint diseases, contributing to more effective and individualized treatment and improving their condition and quality of life. Table 2 considers the issues of methodological importance of biomechanical research in the development of rehabilitation physiotherapeutic programs for patients with coxarthrosis.

According to Table 2, biomechanical research is important for the scientifically based, individualized, and effective development and use of rehabilitation programs for patients with coxarthrosis, helping to improve their quality of life and minimize the risk of complications. Table 3 considers the issue of expanding the use of biomechanical studies in the rehabilitation of patients with coxarthrosis.

Accordingly, Table 3 emphasizes the importance of addressing these issues in expanding the use of biomechanical research in the rehabilitation of patients with coxarthrosis and ensuring access to more effective and individualized

Table 1. The role of biomechanical research in the development of rehabilitation physiotherapy programs for patients with coxarthrosis and the main aspects of this role

Literature	Aspect	The role of biomechanical research
(Afanasiev et al., 2021).	Individualization of treatment	Development of individual rehabilitation programs based on biomechanical data, taking into account the unique characteristics of the patient.
(Karpinska et al., 2018).	Objectivity and accuracy	Measurement and analysis of joint movement parameters and functions for an objective assessment of the condition and effectiveness of treatment.
(Latopuz et al., 2022).	Progress monitoring	Continuous monitoring of the patient's progress during rehabilitation and adjustment of the treatment program according to the results.
(Kostiuchok and Luchyshyn, 2019)	Prevention of complications	Identification of loads and movements that could lead to further joint wear and worsen the patient's condition.
(Roi et al., 2018).	Scientific validity	Providing a scientific basis for rehabilitation programs and developing scientific evidence in physical therapy and rehabilitation.
(Kraydjikova et al., 2015).	Preparation for surgery	Preparation of the joint for surgical intervention based on biomechanical research.
(Balik et al., 2017)	Improvement of the quality of life	Improvement of the physical function and comfort for patients, resulting in improved quality of life.

Table 2. Methodological importance of biomechanical research in the development of rehabilitation physiotherapeutic programs for patients with coxarthrosis

Literature	Aspect	Methodological importance
(Mirzamurodov et al., 2020).	Scientific validity	Provides a scientific basis for the development and use of rehabilitation programs.
(Savchenko et al. 2020).	Individualization of treatment	Helps to create individualized programs, taking into account the personal characteristics of the patient.
(Moldovan, & Mindrescu, 2019).	Objectivity and accuracy	Provides objectivity and accuracy in measurements and assessments of joint condition.
(Nevedomska, E. et al., 2018).	Progress monitoring	Allows constant monitoring and evaluation of the patient's progress during treatment.
(Kraydjikova et al., 2015).	Prevention of complications	Helps to identify and avoid possible complications during rehabilitation.
(Akhmedov., 2022).	Improvement of the quality of life	It helps to improve physical function and quality of life of patients.
(Afanasiev et al., 2021)	Preparation for surgery	Preparation of the joint for surgery using objective data.
(Karpinska et al., 2018).	Ethical aspects	Taking into account ethical issues and ensuring data confidentiality.
(Balik et al., 2017).	Development of standards	Development of standards and protocols for biomechanical research and rehabilitation.
(Roi et al., 2018).	Financing	Development of funding mechanisms for research and rehabilitation programs.

Table 3. Expanding the use of biomechanical research in the rehabilitation of patients with coxarthrosis

Literature	Aspect	Importance	Possible solutions
(Karpinska et al., 2018).	Availability of equipment and experts	Limited availability of biomechanical equipment and qualified specialists in many locations.	1. Development of training programs for specialists in the field of biomechanics. 2. Attracting donor and grant resources for the purchase of equipment.
(Mirzamurodov et al., 2020).	Difficulty in interpreting the results	Biomechanical data can be difficult to analyze and interpret.	1. Development of special programs and algorithms for automatic data processing and analysis. 2. Preparation of specialists for a more detailed analysis of the results.
(Roi et al., 2018).	High research costs	Performing biomechanical research can be a financially costly process.	1. Development of general projects with medical centers and research institutions. 2. Involvement of insurance companies in financing rehabilitation programs based on biomechanical research.
(Latopuz et al., 2022).	Lack of widespread access to individualized programs	Unavailability of individualized rehabilitation programs for most patients.	1. Development of programs for remote monitoring and consultation. 2. Implementation of information technologies to develop individualized programs.

Table 3. (continued).

Literature	Aspect	Importance	Possible solutions
(Savchenko et al. 2020).	Ethical aspects	Privacy and ethics issues in the collection and use of biomechanical data.	1. Development of ethical standards and rules for data collection and processing. 2. Involvement of ethics commissions to monitor compliance with the rules.
(Afanasiev et al., 2021)	Development of standards	Lack of standards and protocols for biomechanical research and rehabilitation.	1. Development of national and international standards for biomechanical research. 2. Training and certification of specialists in the field of biomechanics.
(Moldovan, & Mindrescu, 2019).	Financing	Lack of funding for research and rehabilitation programs.	1. Active involvement of the public in fundraising for the purposes of special funds. 2. Involvement of the business sector in sponsorship of rehabilitation programs.

treatment programs. Table 4 – shows the results of the analysis of various aspects of the role of biomechanical research in the development of rehabilitation physiotherapy programs for patients with coxarthrosis.

According to Table 4, biomechanical research plays an important role in determining the individual needs of patients during physical therapy rehabilitation of patients with coxarthrosis. Thus, biomechanical research is an integral part of the successful physical rehabilitation of patients with coxarthrosis, providing an individual and effective approach to treatment.

According to Table 5, biomechanical research plays an important role in the physical therapy of patients with coxarthrosis, contributing to an objective assessment of their progress and rehabilitation. In general, the use of biomechanical research helps to provide an objective assessment and optimal monitoring of rehabilitation of patients with coxarthrosis.

According to Table 6, biomechanical research plays a key role in preventing complications during physical therapy in patients with coxarthrosis. In general, biomechanical research helps to individualize and optimize approaches to physical therapy, helping to prevent complications and improve treatment outcomes in patients with coxarthrosis. Table 7 considers methods of biomechanical research and their feasibility in monitoring the results of physical therapy in the treatment of coxarthrosis.

Table 7 shows that the use of the methods in the framework of studying coxarthrosis is appropriate since they allow obtaining objective data on the condition of the joint, motor function, and effectiveness of treatment. Each method has its own advantages and a specific area of application, and their combination can provide a more complete picture of the condition of a patient with coxarthrosis. Table 8 considers methods of biomechanical research,

Table 4. The role of biomechanical research in determining the individual needs of the patient in the implementation of physical therapy rehabilitation of patients with coxarthrosis

Literature	Aspect	Role
(Savchenko et al. 2020).	Analysis of physical parameters	It helps to determine the condition of the joint and its functional capabilities.
(Mirzamurodov et al., 2020).	Biomechanical load assessment	It determines the optimal load for the patient, which helps to avoid overloading or underloading.
(Roi et al., 2018).	Determination of objective goals	It makes it possible to create a rehabilitation program aimed at achieving specific objective goals for each patient.

i.e. contraindications and possible problems in monitoring the results of physical therapy in the treatment of coxarthrosis.

According to Table 8, the use of the methods indicated in it requires careful attention to possible limitations and contraindications for

each patient with coxarthrosis, in order to ensure safety and provide the best possible monitoring of the results of physical therapy. Table 9 presents the results of the analysis of problematic issues in the implementation of biomechanical research methods and possible solutions within the

Table 5. Use of biomechanical research to objectively assess the progress of physical therapy rehabilitation of patients with coxarthrosis

Literature	Aspect	Role
Kraydjikova et al., 2015).	Physical condition monitoring	It provides the ability to constantly monitor the condition of the joint and physical parameters of the patient.
(Fishchenko et al., 2018).	Correction of the treatment program	It allows making changes to the rehabilitation program based on objective data on progress or complications.
(Latopuz et al., 2022).	Stimulation of motivation	It shows specific improvements to patients that can increase their motivation for treatment.

Table 6. Aspects of the application of biomechanical research for the prevention of complications in realization monitoring of physical therapy in the treatment of coxarthrosis

Literature	Aspect	Role
(Fishchenko et al., 2018).	Determination of optimal loads	It helps to avoid overloading the joint and prevents wear of cartilage tissue.
(Moroz and Zarudna, 2015)	Development of individual constraints	It allows creating restrictions on certain movements or loads for patients at risk of complications.

Table 7. Methods of biomechanical research and their feasibility in monitoring the results of physical therapy in the treatment of coxarthrosis

Research method	Description	Application in coxarthrosis research	Feasibility
Radiography	Image of joints using X-rays.	Assessment of the degree of joint degeneration and structural changes.	It is advisable for the determination of joint damage extent.
Computed tomography scan	Detailed tomographic images of joints.	Study of the internal structure of joints and their changes.	It is advisable for detailed tissue analysis.
Magnetic resonance imaging (MRI)	Images of soft tissues and joint structures.	For the assessment of inflammation, muscle tissue, and soft tissue.	It is advisable for detailed tissue analysis.
Dynamic motion analysis	Measurement of patient movement parameters.	Assessment of biomechanical changes during movement and physical activity.	It is advisable for the monitoring of motor function and response to exercise.
Strength metering	Measurement of muscle and joint strength.	Determination of muscle strength and joint load capacity.	It is advisable for identifying muscle weakness and monitoring its changes.
Electromyography (EMG)	Registration of electrical activity of muscles.	Assessment of muscle activity and functionality during movement.	It is advisable for analyzing and monitoring muscle activity.

Table 8. Methods of biomechanical research, i.e. contraindications and possible problems in monitoring the results of physical therapy in the treatment of coxarthrosis

Research method	Contraindication	Possible problems
Radiography	Lack of maturity for radiation exposure.	Maturity for radiation exposure, possible allergic reactions to contrast material.
Computed tomography scan	Allergy to contrast material, pregnancy (especially in the first trimester).	Maturity for radiation exposure, allergies.
Magnetic resonance imaging (MRI)	Patients with claustrophobia (fear of confined spaces), severe cases of obesity, metal implants or clips in the body (in non-contact areas).	Maturity for radiation exposure, claustrophobia, possible allergic reactions to contrast material.
Dynamic motion analysis	Severity of movement disorders, old age, severe obesity.	Deterioration of biomechanical parameters during the examination, possible discomfort.
Strength metering	A severe form of obesity, active phase of inflammation, and old age.	The need to follow the instructions during measurements, and possible discomfort.
Electromyography (EMG)	Implanted metal devices or prostheses in the electromyography area, allergy to electrodes.	Possible discomfort from the electrodes, and restriction of movement during the electromyography.

Table 9. The results of the analysis of problematic issues in the implementation of biomechanical research methods and possible solutions within the framework of monitoring the results of physical therapy in the treatment of coxarthrosis

Problematic issues	Possible solutions	Research methods
Effectiveness of physical therapy	– Use of biomechanical modeling for objective assessment of improvements.	Dynamic motion analysis, EMG, assessment of biomechanical parameters using sensors
	– Clinical trials to determine the results of physical therapy.	
Biomechanical aspects of movement	– Professional development of specialists and improvement of treatment protocols.	Radiography, CT, MRI
	– Use of computer programs for detailed analysis of biomechanical parameters of movement.	Biomechanical modeling
Determination of optimal exercises	– Collaboration with biomechanics specialists and other experts to understand the impact on joint movement.	Dynamic motion analysis
	– Study of the effectiveness of various exercises and methods of physical therapy in a clinical setting.	
Progress monitoring	– Development of individual therapy plans based on the biomechanical characteristics of patients.	Dynamic motion analysis, assessment of biomechanical parameters using sensors
	– Use of biomechanical parameters for an objective assessment of progress.	Strength metering, assessment of biomechanical parameters using sensors
	– Regular review and correction of therapy plans based on monitoring results.	Dynamic motion analysis

Table 9. (continued).

Problematic issues	Possible solutions	Research methods
Individual approach	– Assessment of the biomechanical characteristics of each patient.	Radiography, CT, MRI, magnetic resonance spectroscopy
	– Development of individual physical therapy plans and their correction during treatment.	
Patient support	– Conducting informational sessions and educating patients about the importance of therapy.	
	– Psychological support and motivation to ensure adherence to recommendations.	

framework of monitoring the results of physical therapy in the treatment of coxarthrosis.

Table 9 provides a structured view of problems, research methods, and ways to solve them in biomechanical research of coxarthrosis. If the problematic issues outlined in Table 9 are combined into a comprehensive approach to biomechanical research in coxarthrosis and possible solutions are considered, the following results and benefits can be expected:

- Increased research objectivity: The integration of objective measurement methods and wider monitoring will allow for more accurate and reliable data on joint health and treatment effectiveness;

- Expanded sample of patients: Collaboration and pooling of data from different research will allow for more data from different regions and approaches to rehabilitation;

- Long-term monitoring: Long-term research will help determine the long-term impact of rehabilitation on patients and find optimal long-term care strategies;

- Ethical approach: Taking into account the ethical aspects of research will guarantee the rights and safety of patients during research;

- Increased availability of equipment and specialists: The development of educational and training programs will help to increase the number of specialists in the field of biomechanics and the availability of the necessary equipment.

- Effective financing: The involvement of insurance companies and other financial resources

in supporting rehabilitation programs based on biomechanical research will help to provide financial resources for the implementation of these programs.

In general, this background research found that:

- Biomechanical research in the context of physical therapy for the treatment of coxarthrosis plays an important role in improving the quality of life of patients, helping them restore functionality and reduce pain and discomfort;

- Taking into account the various aspects of the role of biomechanical research in the development of rehabilitation physiotherapy programs for patients with coxarthrosis;

- Biomechanical research plays an important role in the choice of coxarthrosis treatment option, contributing to the optimization of treatment strategies and providing an individualized approach to patient treatment.

In forming the substantiation of the hypothesis raised in this article about the role of biomechanical research in the development of rehabilitation physiotherapy programs for patients with coxarthrosis, it is advisable to note the following scientific and positional grounds:

- Scientific basis: There is a lot of research showing that coxarthrosis (hip osteoarthritis) is a serious and common disease that significantly limits physical activity and impairs patients' quality of life. Biomechanical aspects, such as joint mechanics, joint loading, and motion analysis, can play a key role in understanding this disease;

– Individualization of the approach: Given that each patient may have unique features and problems in hip joint function, biomechanical research can help develop individual approaches to rehabilitation and physiotherapy;

– Accuracy in determining progress: The inclusion of biomechanical aspects to rehabilitation programs will allow for a more accurate determination of the degree of progression of coxarthrosis and the impact of physiotherapy on this process;

– Reduced pain and improved functionality: Hip pain and limited functionality are the main problems for patients with coxarthrosis. Consideration of biomechanical aspects in the rehabilitation program can help reduce pain and improve motor activity;

– Scientific achievements in other fields: The use of biomechanical approaches in rehabilitation and physiotherapy has already proven to be effective in other areas of medicine and sports. This suggests that the use of biomechanical research may also be useful in the context of coxarthrosis.

According to the analysis, the scientific validity of physical therapy rehabilitation programs in the treatment of coxarthrosis, supported by biomechanical research, is a key factor in the development and implementation of rehabilitation programs for the treatment of coxarthrosis, helping to ensure the effectiveness

and evidence-based approach to the treatment of this pathology.

Conclusion

Examining the role of biomechanical research in rehabilitating patients with coxarthrosis is justified in terms of addressing the relevance of the issue and outlining the contemporary need for effective treatment methods, increased objectivity and quality of rehabilitation, and the search for ways to improve the quality of life of patients. During this review, it was established that biomechanical research of rehabilitation physiotherapy programs for coxarthrosis is an important method for evaluating the effectiveness of these programs.

Financing

Without external funding.

Conflict of interest

There is no potential conflict of interests.

Consent to publication

Patients gives consent to publication.

ORCID ID and authors contribution

[0000-0003-2472-8154](https://orcid.org/0000-0003-2472-8154) (B, C, D) Ivan Hryshyn

[0000-0002-9518-4492](https://orcid.org/0000-0002-9518-4492) (A, E, F) Julia

Antonova-Rafi

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

REFERENCES

Afanasyev, S., et al. (2021). Efektyvnist' zastosuvannya vidnovlyuval'noyi tekhnologiyi z vykorystanniam inertsynoyi gimnastyky ta elementiv ergoterapiyi u cholovikiv, khvorykh na koksharthroz. *Ukrayina. Zdorov'ya natsiyi*, 21(1), 94–99. [in Ukrainian].

Akhmedov, Sh. Sh. (2022). Histochemical changes in the articular surface in dysplastic coxarthrosis. *Journal of Advanced Research and Stability*, 2(12), 725-730.

Akhmedov, Sh. Sh. (2022). Early Dislocations after Hip Replacement in Patients with Dysplastic Coxarthrosis. *European Journal of Innovation in Nonformal Education*, 2(12), 101-105.

Balik, M. S., Hocaoglu, Ç., Erkut, A., Güvercin, Y., et al. (2017). Evaluation of the quality of life and psychiatric symptoms of patients with primary coxarthrosis after total hip arthroplasty. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech*, 84(6), 436-440.

Fishchenko, O. V., et al. (2018). Biomekhanichni osoblyvosti khodby khvorykh na koksharthroz za danymy systemy GAITRite. *Chastyna 2. Chasovi parametry khodby. Travma*, 19(2), 13-19. [in Ukrainian]. DOI: 10.22141/1608-1706.2.19.2018.130647.

Karpins'ka, O. D., et al. (2018). Klinichni doslidzhennya parametriv khodby khvorykh na koksharthroz za danymy systemy GAITRite. *Travma*, 19(6), 56-62. DOI: 10.22141/1608-1706.6.19.2018.152221. [in Ukrainian].

Kostyuchok, I. V., and Luchyshyn, N. Yu. (2019). Sestrins'ki tekhnolohiyi na etapi statsionarnoho likuvannya khvorykh, yaki potrebuyut' endoprotezuvannya kul'shovoho suhloba. *Medsestrinstvo*, 2019(1), 40–43. [in Ukrainian].

Kraydjikova, L., Nikolovska, L., Krstev, T., & Stratorska, T. (2015). Physiotherapy program for improving the quality of life in patients with coxarthroses. *Journal of Biomedical and Clinical Research*, 8(1), 69-70.

Latohez, S., et al. (2022). Fizychna terapiya patsiyentiv iz koksharthrozom. *Eksperymentalna ta klinichna medytsyna*, 91(2), 24–32. DOI: <https://doi.org/10.35339/ekm.2022.91.2.III>. [in Ukrainian].

Mirzamurodov, H. H., et al. (2020). Optimization of total hip arthroplasty for dysplastic coxarthrosis. *New Day in Medicine*, 4, 667-672.

Moldovan, E., & Mindrescu, V. (2019). Kinesitherapy Intervention in Improving Degenerative Rheumatic Disorders of Hips Coxarthrosis. *Scholarly Bulletin*, 5(12), 767-774. <https://doi.org/10.36348/sb.2019.v05i12.011>

Moroz, N. V., & Zarudna, O. I. (2015). Coxarthrosis: treatment options at different stages of the disease. *Medsestrinstvo*, (2), 47-49.

Nevedomska, E. O., & Pisarev, O. O. (2018). Physical rehabilitation for arthrosis of the hip joint. *A young scientist*, 10(62), 477-481.

Roy, I. V., et al. (2018). Vychennya efektyvnosti rehabilitatsiynykh zakhodiv u khvorykh pislia artroskopichnoho likuvannia z pryvodu pochatkovykh stadiy koksharthrozu. *Klinichna anatomia ta operatyvna khirurgiya*, 2018, 6–11. [in Ukrainian].

Savchenko V., et al. (2020). Disorders of the mineral exchange and metabolism of bone tissue as a pathogenetic basis of physical rehabilitation patients with coxarthrosis. *Journal of Physical Education and Sport*, 20(1), 447–451. DOI: <https://doi.org/10.7752/jpes.2020.s1065> [in Ukrainian].

Shavkatovich, A. S. (2023). Comparative Study of Intensity of Postoperational Pain Syndrome in II-III Levels of Dysplastic Coxarthrosis With Posttraumatic Coxarthrosis and Idiopathic Coxarthrosis. *Interdisciplinary Conference of Young Scholars in Social Sciences (USA)*, 111–112.

Strafun, S. S., et al. (2018). Biomekhanichni osoblyvosti khodby khvorykh na koksharthroz za danymy systemy GAITRite. *Chastyna 1. Neometrychni parametry khodby. Travma*, 19(1), 7-14. [in Ukrainian]. DOI: 10.22141/1608-1706.1.19.2018.126656.

Огляд ролі біомеханічних досліджень у побудові реабілітаційних фізіотерапевтичних програм для пацієнтів з коксартрозом 2-3 ступеню

Гришин Іван¹, Антонова-Рафі Юлія²

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

²Кандидат технічних наук, доцент кафедри біобезпеки і здоров'я людини, Національний технічний Університет України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського», Київ, Україна

Address for correspondence:

Hryshyn Ivan

E-mail: i.greeshyn.l@gmail.com

Анотація: Станом на 2023 р. біомеханічні дослідження стали ключовим інструментом у сфері реабілітації пацієнтів з коксартрозом 2-3 ступеню та інших захворювань суглобів. Завдяки сучасним біомеханічним дослідженням, розкриваються нові перспективи у побудові реабілітаційних фізіотерапевтичних програм. Ці дослідження революціонізують загальні підходи, які застосовуються у побудові реабілітаційних фізіотерапевтичних програм лікування коксартрозу 2-3 ступеню та допомагають досягти кращих результатів в процесі відновлення пацієнтів, сприяючи зменшенню в них відчуття болю та поліпшенню якості їхнього життя. Метою дослідження є висвітлення аспектів сучасного використання біомеханічних досліджень у процесі побудови реабілітаційних фізіотерапевтичних програм для пацієнтів

з коксартрозом 2-3 ступеню. Дослідження проводилися на основі аналізу наукових праць та інформативних джерел, охоплюючих дані реабілітаційних центрів міста Києва впродовж 2021-2023 років. Участь у дослідженні взяло 120 хворих (60 чоловіків, 60 жінок) з коксартрозом 2-3 ступеня. Розгляд ролі біомеханічних досліджень у реабілітації пацієнтів з коксартрозом 2-3 ступеню є обґрунтованим з точки зору висвітлення актуальності проблеми та окреслення сучасної потреби в ефективних методах лікування, підвищення об'єктивності та якості реабілітації, а також пошуку шляхів, щодо поліпшення якості життя пацієнтів. В ході оглядового дослідження було встановлено, що біомеханічне дослідження реабілітаційних фізіотерапевтичних програм при коксартрозі 2-3 ступеню є важливим методом оцінки ефективності цих програм. На основі результатів біомеханічних досліджень можна коригувати програми реабілітації, щоб підвищити їх ефективність.

Ключові слова: коксартроз 2-3 ступеню, суглоби, фізична терапія, біомеханічні дослідження, реабілітаційні фізіотерапевтичні програми.



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: 632.95.027:502.51

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.4\(142\).2023.80-86](https://doi.org/10.32345/USMYJ.4(142).2023.80-86)

Received: June 30, 2023

Accepted: October 11, 2023

Наукове обґрунтування гранично допустимої концентрації нового інсектициду спіромезифену у воді модельних водойм

Ткаченко Інна, Антоненко Анна

Кафедра гігієни та екології № 1

Adress for correspondence:

Tkachenko Inna

E-mail: inna.tkachenkooo@ukr.net

Анотація: раціональне використання пестицидів є важливою та дуже складною справою, тому впровадження полютантів в сільське господарство повинно враховувати економічну, соціальну і, особливо, екологічну сфери. Наявність нормування та регламентації засобів хімічного захисту рослин в об'єктах навколишнього середовища (воді, рослинах, ґрунті, повітрі робочої зони та атмосферному повітрі) є законодавчо необхідною умовою у використанні пестицидів. Адже, наявність залишкових кількостей препаратів у воді, продуктах харчування може призводити до виникнення різного роду захворювань та порушень в організмі людини. Метою нашого дослідження було нормування нового інсектициду спіромезифену у воді модельних водойм для використання у господарсько-питних та культурно-побутових цілях. При обґрунтуванні гранично допустимої концентрації сполукинами було використано загальноприйняті методичні підходи, лабораторні та натурні методи оцінки води за органолептичними (кольоровість, забарвлення, запах, прозорість, каламутність, піноутворення) і загальносанітарними показниками (біохімічне споживання кисню, чисельність водної мікрофлори, азот аміаку, азот нітритів, азот нітратів, рівень розчиненого кисню, активна реакція води). Також був розрахований санітарно-токсикологічний показник небезпечності спіромезифену для досліджуваних проб води. Отримані результати дослідження за здатністю впливу спіромезифену на органолептичні властивості води (запах в 2 бали при 20 і 60 °С), процеси нітрифікації та амоніфікації дозволили встановити лімітуюче значення на рівні 0,002 мг/дм³. За вмістом розчиненого у воді кисню, впливом на реакцію води (рН) і за значенням максимально недіючої концентрації (як санітарно-токсикологічного показника шкідливості) була обґрунтована величина – 0,02 мг/дм³. При здійсненні вивчення динаміки біохімічного споживання кисню та росту і розвитку сапрофітної мікрофлори виявлено вплив спіромезифену в концентраціях 0,02 та 0,002 мг/дм³. Відповідно, саме ці зазначені процеси стали лімітуючими критеріями при встановленні гранично допустимої концентрації спіромезифену у воді модельних водойм, яка склала 0,0002 мг/дм³ (за загальносанітарним показником).

Ключові слова: інсектициди, нітрати, нітрити, гранично допустима концентрація, спіромезифен, вода.



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

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

Вступ

Продумане та раціональне використання пестицидів є важливою і дуже складною справою, адже асортимент препаратів із різноманітними властивостями, призначенням, особливостями дії, впливом на людину, поведінкою в навколишньому середовищі надзвичайно великий (Антоненко та ін., 2023). Оцінка ефективності застосування поллютантів – це багаторівневе завдання, яке повинно охоплювати економічну, соціальну і, особливо, екологічну сфери (Syrota et al., 2022).

Для реєстрації та законного використання хімічних засобів захисту рослин в Україні необхідною умовою є наявність їх нормативів в об'єктах навколишнього середовища (воді, рослинах, ґрунті, повітрі робочої зони та атмосферному повітрі) (Антоненко та ін., 2023; Syrota et al., 2022). Надзвичайно гострою та актуальною сьогодні є проблема якості питної води. Адже вода, контамінована пестицидами, може бути причиною виникнення алергій, різних порушень обміну речовин, хвороб органів дихання, серцево-судинної системи та онкологічних захворювань (Антоненко та ін., 2023; Syrota et al., 2022; Vorysenko et al., 2021)

Мета

Метою нашої роботи стало гігієнічно-наукове обґрунтування гранично допустимої концентрації спіромезифену, який є представником нового інсектицидного класу похідних тетрамової і тетронової кислот, у воді водойм господарсько-питного та культурно-побутового призначення.

Матеріали та методи дослідження

Спіромезифен є похідним тетронової кислоти та разом із представником авермектинів – абамектином входить до складу препарату Оберон Рапід 240 SC, КС, який представляє клас новітніх інсектицидів. На сьогодні даний препарат є єдиним пестицидом, що застосовується в Україні на основі спіромезифену. Проте він широко використовується в сільському господарстві Європи (Іспанія, Франція, Італія, Литва, Нідерланди, Британія, Кіпр, Греція, Ірландія) і Америки (США) (Tkachenko et al., 2022; PPDB, 2023). У світі, крім вищезазначеного інсектициду, випускаються препарати Oberon, Danigetter, Forbid (Bayer CropScience),

Judo (ОНР) та ін. (PPDB, 2023). Спіромезифен поєднує в собі два механізми дії: індукцію мікосомальних ферментів печінки і пригнічення 4-гідроксифенілпіруватдіоксигенази та зарекомендував себе в ефективній боротьбі з шкочинними комахами. Пестицид володіє несистемною дією по відношенню до теплокровних тварин та людини (Tkachenko et al., 2022).

Дослідження динамік вмісту сполуки у воді модельних водойм та обґрунтування гранично допустимої концентрації (ГДК) спіромезифену за органолептичною та загальносанітарною ознаками шкідливості здійснювали на основі лабораторного гігієнічного експерименту. Для оцінки пестициду за санітарно-токсикологічним показником шкідливості нами було проведено розрахунок максимально недіючої концентрації (МНК) ксенобіотику у воді згідно з (МУ № 4263-87, 1988; Перова, 2019; Наказ МОЗ України № 721, 2022; Наказ МОЗ України № 683, 2022).

В лабораторних умовах здійснювали визначення порогових концентрацій спіромезифену у воді за органолептичними показниками, використовуючи фізико-хімічні властивості сполуки та враховуючи загальноприйняті методичні підходи і органолептичні методи аналізу (МУ № 4263-87, 1988; Наказ МОЗ України № 721, 2022; Наказ МОЗ України № 683, 2022). Оцінку інтенсивності запаху проводили за п'ятибальною шкалою (при температурі 20 і 60 °С) бригадним методом (Перова, 2019; Наказ МОЗ України № 721, 2022). Вплив спіромезифену на загальносанітарний режим модельних водойм оцінювали враховуючи динаміку змін нижченаведених показників: мінералізацію азотовмісних речовин, біохімічного споживання кисню (БСК), рівень розчиненого у воді кисню і зміну її активної реакції, розвиток та відмирання сапрофітної водної мікрофлори (МУ № 4263-87, 1988; Наказ МОЗ України № 721, 2022; Наказ МОЗ України № 683, 2022). В якості модельного середовища використано річкову воду. Для оцінки результатів дослідження здійснювали їх обробку за допомогою методів варіаційної статистики.

При розрахунку порогової концентрації спіромезифену у воді за санітарно-токсиколо-

гічним показником шкідливості, ми скористалися загальноприйнятою формулою, згідно методичних підходів до комплексного гігієнічного нормування пестицидів в об'єктах довкілля (МУ № 4263-87, 1988; Наказ МОЗ України № 721, 2022; Наказ МОЗ України № 683, 2022). Даний розрахунок базувався на допустимій добовій дозі пестициду для людини; % препарату, що надходить в організм безпосередньо з питною водою; маси тіла людини та норми водоспоживання протягом доби.

Результати

Враховуючи отримані результати, в якості порогової величини за впливом спіромезифену на органолептичні показники води встановлено концентрацію на рівні 0,002 мг/дм³. Органолептичною лімітуючою ознакою став запах при 20 і 60 °С, який визначався протягом 20-25 діб силою в 2 бали. Усі інші досліджувані процеси (забарвлення, прозорість, кольоровість, каламутність, піноутворення) не були лімітуючими.

Встановлення БСК здійснювали через 1, 3, 5, 7, 10 і 20 діб дослідження при концентраціях спіромезифену від 0,02 до 0,0002 мг/дм³. Динаміку визначали за різницею вмісту розчиненого кисню (до та після інкубації в термостаті при температурі 20 °С) в порівнянні з контролем (МУ № 4263-87, 1988; Наказ МОЗ України № 721, 2022). Результати наведені на рисунку 1.

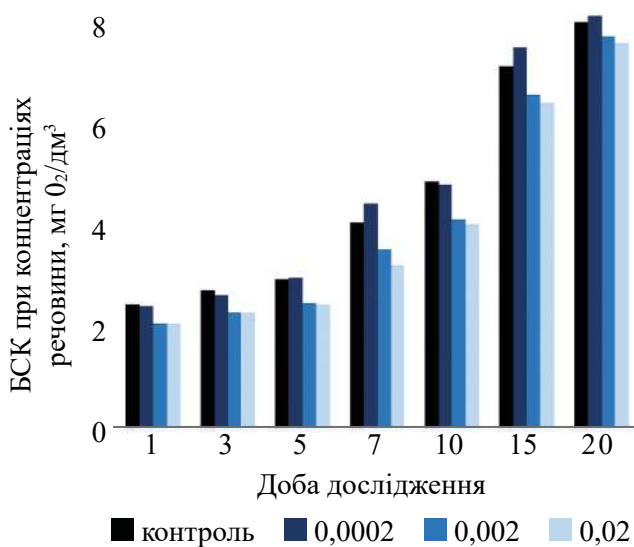


Рис. 1. Біохімічне споживання кисню при різних концентраціях спіромезифену, мг /дм³

З даних, представлених на рисунку 1 видно, що спіромезифен здатен до стимуляції процесів БСК, тобто впливає на здатність водойм до самоочищення від наявного органічного забруднення. Отримані результати дозволили обґрунтувати в якості порогової величини значення 0,0002 мг/дм³, так як концентрації речовини 0,002 та 0,02 мг/дм³ відрізнялися від контрольних зразків на 20-27 % ($p \leq 0,05$).

Дослідження впливу спіромезифену на чисельність мікробного забруднення модельних водойм проводили паралельно в ті самі доби, що і БСК та в тих же концентраціях, відповідно до (МУ № 4263-87, 1988; Наказ МОЗ України № 721, 2022). Отримані результати наведені на рисунках 2, 3.

При дослідженні динаміки росту і розвитку сапрофітної мікрофлори виявлено бактерицидну дію спіромезифену в концентраціях 0,002 та 0,02 мг/дм³. Дані, наведені в на рисунках 2, 3, показують також, що при вмісті сполуки у воді в концентрації 0,0002 мг/дм³ критерій Ст'юдента не досягав статистично значущого рівня ($t < 2,9$). Отже, за впливом на даний процес встановлена величина спіромезифену у воді на рівні 0,0002 мг/дм³.

Дослідження процесів нітрифікації азотовмісних речовин (азоту аміаку, нітритів, нітратів) у воді скористалися фотоколориметричними методами згідно з (МУ № 4263-87, 1988; Наказ МОЗ України № 721, 2022). Щоб провести кількісне визначення азотовмісних сполук (азот амонію, азот нітритів, азот нітратів) в досліді з водою використали попередньо побудовані градувальні залежності оптичної густини стандартних розчинів від їх концентрації. З використанням рН-метра зі скляним електродом здійснювали вивчення динаміки впливу спіромезифену на рівень розчиненого у воді кисню і на активну реакцію у воді модельних водойм. Усі отримані величини не відрізнялися від контролю ($p < 0,05$) при досліджуваних концентраціях речовини (0,02, 0,002 та 0,0002 мг/дм³) та не були лімітуючими при встановленні гранично допустимої концентрації спіромезифену у воді. Дані наведені на рисунках 4-6.

Так, отримані результати вивчення вмісту речовини за впливом на динаміку процесів

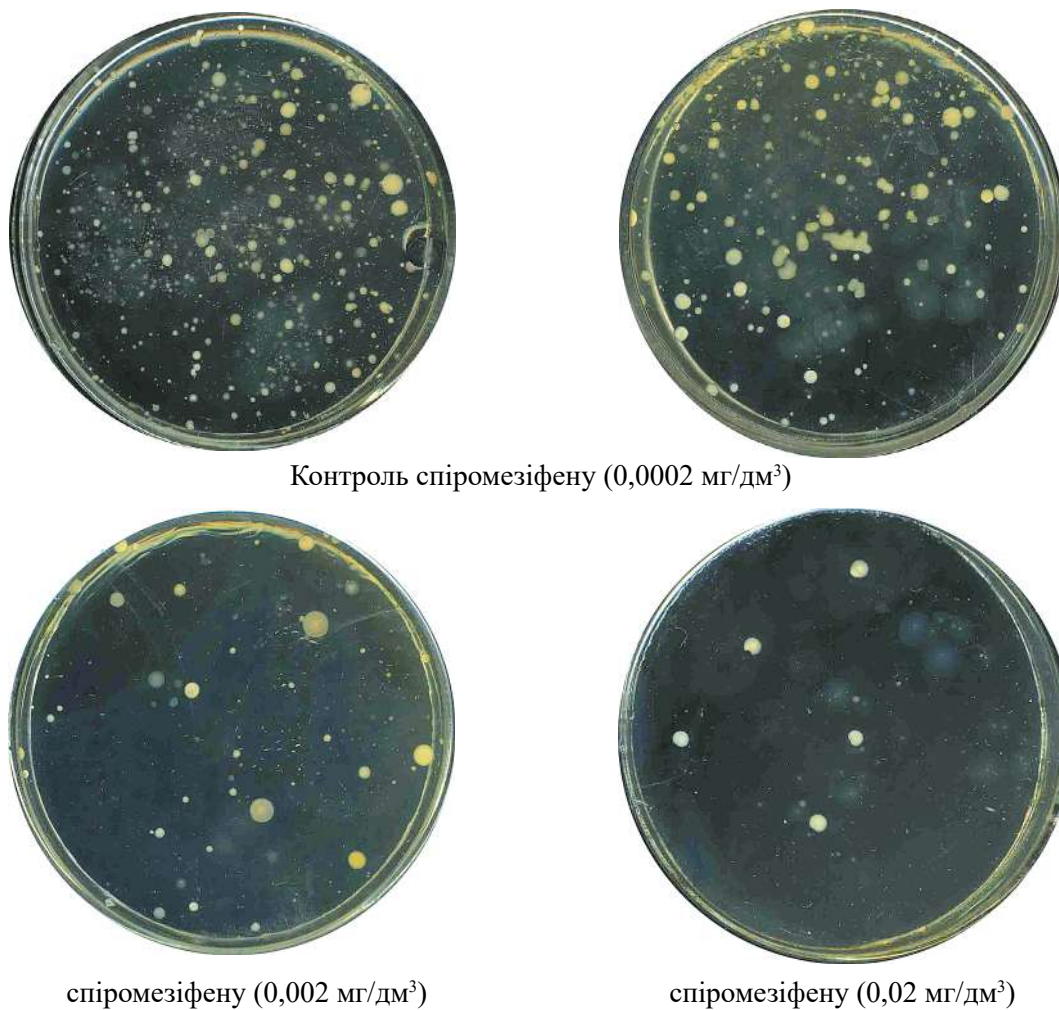


Рис. 2. Вплив різних концентрацій спіромезифену на сапрофітну мікрофлору води водойм

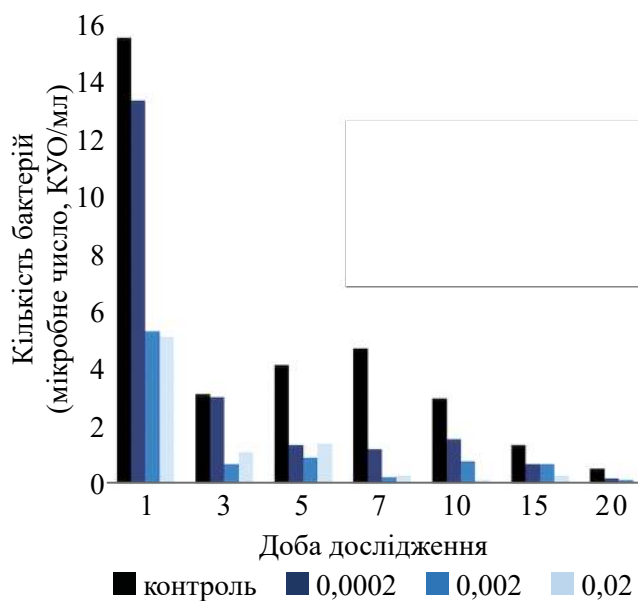


Рис. 3. Мікробне число води при різних концентраціях спіромезифену, мг/дм³

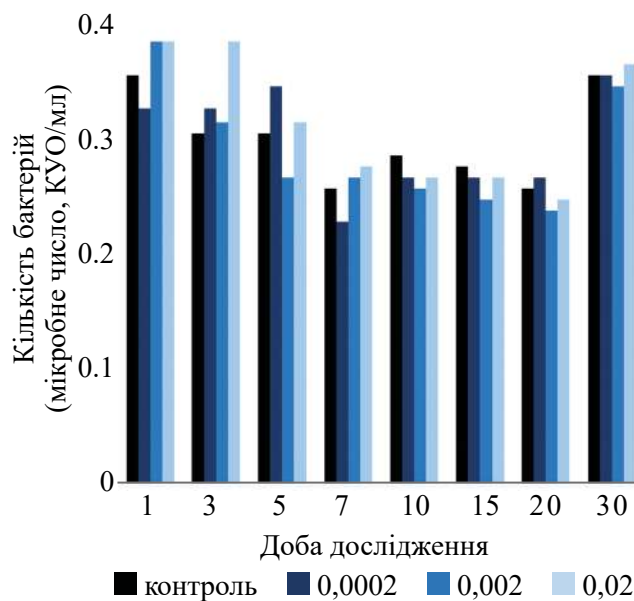


Рис. 4. Азот аміаку при різних концентраціях спіромезифену, мг/дм³

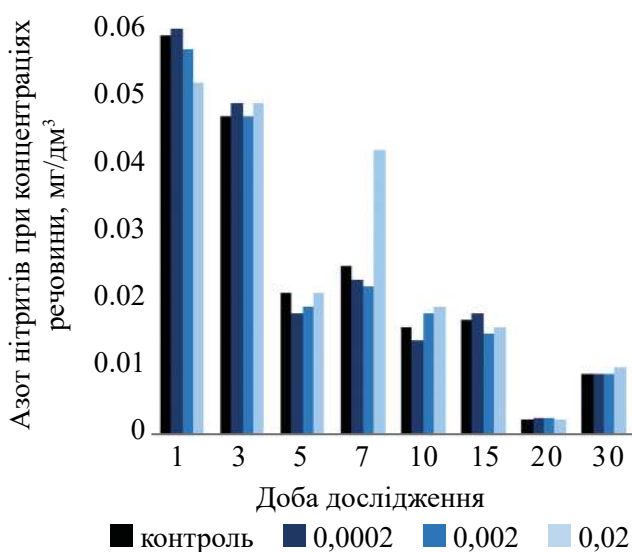


Рис. 5. Азот нітритів при різних концентраціях спіромезифену, мг/дм³

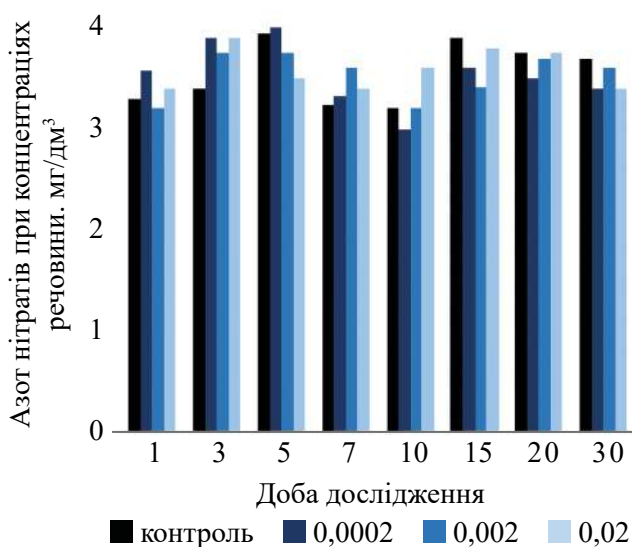


Рис. 6. Азот нітратів при різних концентраціях спіромезифену, мг/дм³

амоніфікації і нітрифікації дозволили встановити допустимий вміст спіромезифену у воді на рівні 0,002 мг/дм³, а за вмістом розчиненого у воді кисню і впливом на реакцію води (рН) – 0,02 мг/дм³.

При розрахунку значення максимально недіючої концентрації (МНК) використали величини норми споживання води – 3 л, середньої маса тіла людини – 60 кг та 10 % надходження інсектициду з водою, керуючись методичними підходами (МУ № 4263-87, 1988; Перлова, 2019). Відповідно, МНК спіромезифену дорівнюватиме:

$$МНК = \frac{0,01 \times 10 \times 60}{100\% \times 3} = 0,02 \text{ мг/дм}^3.$$

Отримана величина МНК, дозволила нам зробити висновок про те, що показник санітарно-токсикологічної шкідливості не буде лімітуючою ознакою при обґрунтуванні ГДК спіромезифену у воді, так, як його значення вище за концентраційну величину сполуки в інших досліджуваних процесах.

Враховуючи результати проведених досліджень та оцінки отриманих результатів впливу спіромезифену на органолептичні показники води, на процеси загальногосанітарного режиму водойм (БСК, мікробне число, нітрифікація азотовмісних сполук, рН води), а також значення МНК нами було встановлено порогові величини спіромезифену за основними ознаками небезпечності, які представлені в таблиці 1.

Таблиця 1. Пороговий вміст спіромезифену у воді за основними ознаками шкідливості

Ознака шкідливості	Ступінь прояву	Вміст, мг/дм ³
Органолептична	межа	0,002
Загальносанітарна	межа	0,0002
Санітарно-токсикологічна	недіюча концентрація	0,02
Гранично допустима концентрація		0,0002

Таким чином, на основі проведених натурних та лабораторних експериментів гранично допустима концентрація спіромезифену у воді модельних водойм науково обґрунтована на рівні 0,0002 мг/дм³ за загальносанітарним показником. Дану величину дозволяє контролювати розроблений аналітичний метод визначення спіромезифену у воді (Методичні вказівки, 2018).

Обговорення

Результати проведених натурних досліджень при застосуванні препарату Оберон Рапід 240 SC, КС щодо впливу різних концентрацій спіромезифену на органолептичні, загальносанітарні, санітарно-токсикологічні властивості води дозволили нам визначити порогові величини пестициду за проявом шкідливості.

Встановлено, що інсектицид за санітарно-токсикологічним показником не чинив негативної дії на воду модельних водойм, недіюча концентрація у 100 разів була нижчою за обґрунтовану гранично допустиму концентрацію. За впливом на органолептичні властивості води при 20 і 60 С концентрація спіромезифену виявилася у 10 разів нижчою за встановлену ГДК (був присутній запах у 2 бали при значенні 0,002 мг/дм³). Також було показано відсутність будь яких змін в процесах нітрифікації, амоніфікації, розчиненого кисню і рН води у всіх досліджуваних концентраціях інсектициду. Лімітуючими, при встановленні ГДК речовини – 0,0002 мг/дм³, стали отримані результати за впливом на чисельність сапрофітної мікрофлори та БСК, їхні значення достовірно відрізнялися від контролю ($p \leq 0,05$). Тобто, як і в більшості аналогічних досліджень пестицидів, загальносанітарний показник небезпечності виявився тим, який має найбільш виражений вплив на модельну воду (Антоненко та ін., 2023; Syrota et al., 2022, Borysenko et al., 2021).

Висновки

1. Обґрунтовано порогові концентрації спіромезифену за органолептичними показниками на рівні 0,002 мг/дм³ (лімітуючий критерій – вплив на запах води при 20°C і 60°C), за загальносанітарними – 0,0002 мг/дм³ (ліміту-

ючі ознаки – вплив на процеси біохімічного споживання кисню та чисельність сапрофітної мікрофлори) і за санітарно-токсикологічним показником – 0,02 мг/дм³ (дана величина не була лімітуючою).

2. Науково обґрунтовано величину гранично допустимої концентрації спіромезифену у воді господарсько-питного та культурно-побутового призначення на рівні 0,0002 мг/дм³ (лімітуючий критерій – загальносанітарний).

Фінансування

Фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організації ця стаття не отримала.

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність потенційних та явних конфліктів інтересів, пов'язаних з рукописом.

Згода на публікацію

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

ORCID ID та внесок авторів

[0000-0002-2148-0934](https://orcid.org/0000-0002-2148-0934) (A, B, D) Inna Tkachenko

[0000-0001-9665-0646](https://orcid.org/0000-0001-9665-0646) (C, E, F) Anna Antonenko

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

Borysenko, A. A.; Antonenko, A. M.; Shpak, B. I.; Omelchuk, S. T.; Bardov, V. G. Hygienic evaluation of the most common methods of agricultural crops treatment with chemical protection products (literature review). *Medicini Perspectivi*. 2021. Vol. 26 (3). С. 19-25. DOI: <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2021.3.241913>.

PPDB: Pesticide Properties Data Base. Spiromesifen (Ref: BSN 2060). URL: <http://sitem.herts.ac.uk/aeru/ppdb/en/Reports/598.htm> (assessed 17.07.2023).

Syrota A.I., Vavrinevych O.P., Omelchuk S.T., Blagaia A.V. Hygienic assessment of the population risk after consumption of agricultural products grown with the application of triazole class-based fungicides. *Environment & Health*. 2022. № 4. P. 20-28. DOI: <https://doi.org/10.32402/dovki2022.04.020>.

Tkachenko I.V., Antonenko A.M., Vavrinevych O.P., Omelchuk S.T., Bardov V.G. Substantiation of the need for monitoring in environmental objects of insecticides from the class of tetramic and tetroneic acid derivatives taking into account their specific influence on the human organism. *Wiadomosci Lekarskie*. 2022. Vol. 75(7). P. 1664-1668. DOI: <https://doi.org/10.36740/WLek202207109>.

Методические указания по гигиенической оценке новых пестицидов: МУ № 4263-87, утв. 13.03.87. Киев: М-во здравоохранения СССР, 1988. 210 с.

Антоненко А.М., Борисенко А.А., Омельчук С.Т., Пельо І.М., Бабієнко В.В. Гігієнічна оцінка міграції пестицидів у ґрунтові та поверхневі води після обробки агрокультур з використанням інноваційних методів та встановлення ризику впливу на здоров'я людини. *Одеський медичний журнал*. 2023. № 2 (183). С. 84-87.

Методичні вказівки з визначення спіромезифену у воді методом високоефективної рідинної хроматографії. № 1563-2018 / Затв. Міністерством екології та природних ресурсів України Наказ Наказ № 246 від 06.07.2018 та

погодж. листами т.в.о. Головного державного санітарного лікаря України (листи № 7/1173 від 13.04.2018 і № 87/2594-18 від 22.05.2018).

Наказ МОЗ України від 22.04.2022 № 683. Про затвердження Державних санітарних норм і правил «Показники безпечності та окремі показники якості питної води в умовах воєнного стану та надзвичайних ситуаціях іншого характеру»: зареєстр. в М-ві юстиції України 25.05.2022 за № 564/37900.

Наказ МОЗ України від 02.05.2022 № 721. Про затвердження Гігієнічних нормативів якості води водних об'єктів для задоволення питних, господарсько-побутових та інших потреб населення: зареєстр. в М-ві юстиції України 16.05.2022 за № 524/37860.

Перлова О.В. Органолептичні показники якості води: методичні вказівки до лабораторних занять та самостійної роботи з дисципліни «Хімія природних і стічних вод» для студентів факультету хімії та фармації / О.В. Перлова, Н.О. Перлова. Одеса: Одес. нац. ун-т ім. І. І. Мечникова», 2019. 42 с.

Scientific substantiation of the maximum allowable concentration of the new insecticide spiromesifen in the water of model reservoirs

Tkachenko Inna, Antonenko Anna

Hygiene and Ecology Department № 1 of Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Address for correspondence:

Tkachenko Inna

E-mail: inna.tkachenkooo@ukr.net

Abstract: the rational use of pesticides is an important and very complex matter, therefore, the introduction of pollutants into agriculture must consider economic, social and, especially, environmental aspects. The presence of standardization and regulation of chemical plant protection agents in environmental objects (water, plants, soil, air of the working zone and atmospheric air) is a legally necessary condition for the pesticides application. After all, the presence of compounds residual amounts in water and food products can lead to the emergence of various diseases and disorders in the human body. The aim of our research was to standardize the new insecticide spiromesifen in the water of model reservoirs for use in economic, drinking and cultural and household purposes. When substantiating the maximum allowable concentration of the compound, we used generally accepted methodological approaches, laboratory and natural methods of evaluating water according to organoleptic (color, smell, transparency, turbidity, foaming) and general sanitary indices (biochemical oxygen consumption, amount of aquatic microflora, ammonia nitrogen, nitrogen nitrites, nitrogen nitrates, dissolved oxygen level, active reaction of water). The sanitary-toxicological hazard index of spiromesifen was also calculated for the studied water samples. The obtained results of the study on the ability of spiromesifen to affect the organoleptic properties of water (smell in 2 points at 20 and 60 °C), nitrification and ammonification processes allowed to establish a limiting value at the level of 0.002 mg/dm³. According to the content of oxygen dissolved in water and the effect on the active reaction of water (pH) and the value of the maximum inactive concentration (as a sanitary and toxicological index of harmfulness), the value was justified – 0.02 mg/dm³. When studying the dynamics of biochemical oxygen consumption and the growth and development of saprophytic microflora, the influence of spiromesifen in concentrations of 0.02 and 0.002 mg/dm³ was revealed. Accordingly, these specified processes became the limiting criteria when establishing the maximum allowable concentration of spiromesifen in the water of model reservoirs, which was 0.0002 mg/dm³ (according to the general sanitary index).

Key words. [Insecticides](#), [Nitrates](#), [Nitrites](#), [Maximum Allowable Concentration](#), [Water](#).



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: 616.379-008.64-06:616.71-007.234]-056.25**[https://doi.org/10.32345/USMYJ.4\(142\).2023.87-93](https://doi.org/10.32345/USMYJ.4(142).2023.87-93)**

Received: April 03, 2023

Accepted: October 02, 2023

Склеростин-залежні механізми формування остеопорозу у хворих цукровим діабетом 2 типу та ожирінням

Марченко Анастасія

Кафедра загальної практики – сімейної медицини та внутрішніх хвороб ХНМУ, м. Харків, Україна

Address for correspondence:

Marchenko Anastasia

E-mail: anastasijamarchello@gmail.com

***Анотація:** при обстеженні 103 пацієнтів на цукровий діабет 2 типу (ЦД), що у 83 випадках перебігав на тлі збільшеної маси тіла або ожиріння, було встановлено вірогідне збільшення вмісту склеростину у сироватці крові, яке мало пряму кореляційну залежність з індексом маси тіла. Висловлено припущення, що зміни даного глікопротеїну, який входить до групи антагоністів кісткових морфогенетичних білків, відбуваються внаслідок багатьох процесів в організмі: збільшення синтезу ФНП- α адипоцитами, ендотелієм судин, клітинами нейроглії на тлі пре- та менопаузи, що сприяє порушенню мінеральної щільності кісткової тканини, тобто формуванню остеопорозу. Ендокринний остеопороз становить найбільшу групу вторинного остеопорозу, провідною причиною якого є цукровий діабет 2 типу. В разі наявності ЦД 2 типу, який перебігає на тлі ожиріння, формуються умови до розвитку остеопоротичних станів, одним із механізмів розвитку яких може виступати глікопротеїн склеростин. Метою дослідження стало визначення структурно-функціонального стану кісткової тканини шляхом дослідження вмісту склеростину у хворих на цукровий діабет 2 типу, що перебігає на тлі топографічних особливостей розподілу жирової тканини. До роботи було залучено 103 хворих на ЦД 2 типу, який у 83 випадках перебігав в поєднанні з надлишковою вагою або ожирінням (основна група). До групи порівняння увійшло 20 хворих на ЦД 2 типу, що був діагностований у пацієнтів з незмінним індексом маси тіла (ІМТ). Вік хворих коливався від 31 до 55 років та в середньому по групах складав $43 \pm 4,6$ років та $44,1 \pm 2,1$ роки відповідно. В обох групах хворих переважали чоловіки 44 (53%) та 11 (55%) осіб. Тривалість захворювання реєструвалась в межах від 1 до 13 років. Визначення розподілу жирової тканини в організмі досліджували за допомогою ваг для характеристики складу тіла - OMRON BF511 (Японія). Ідентифікували вміст вісцеральної жирової тканини (ВЖТ) та підшкірної жирової тканини (ПЖТ). Активність склеростину в сироватці крові визначали імуноферментним методом з використанням комерційних тест-систем «Biotemedi-sa» (США) згідно інструкції на імуноферментному аналізаторі «Labline-90» (Австрія). Обробку отриманих даних здійснювали методом варіаційної статистики за допомогою ліцензійного програмного забезпечення Stata 10 («StatSoft Inc.», США). Перевірка на нормальність розподілу даних виконувалася за допомогою критерію Шапіро-Уїлка. Для параметрів з нормальним розподілом розраховували середню величину (M) \pm стандартну помилку середньої (m). Отримані результати розглядалися як статистично значущі при $p < 0,05$. В результаті було визначено, що збільшення ІМТ супроводжувалось підвищенням показника склеростину. Тобто, виявлені зміни глікопротеїну, який входить до групи антагоністів кісткових морфогенетичних білків, дають*

зможу припустити порушення процесу диференціації остеобластів. Тобто, як ЦД 2 типу, так і кількісна зміна жирової тканини з її перерозподілом, негативно впливають на метаболізм кісткової тканини. Так, перебіг цукрового діабету супроводжується збільшенням активності прозапальних цитокінів, а саме, ФНП- α – складового цитокінового каскаду жирової тканини. Цей феномен також пов'язують із залученням до процесу судин (ендотеліальні клітини продукують даний цитокін), нервової тканини (залучення клітин нейроглії) та метаболічними зсувами в організмі. Окрім того F.Хи та співавт. в експерименті доведено, що остеокластогенез пригнічується при гіперглікемічних та гіперінсулінемічних станах. Тобто, у хворих на ЦД при збільшенні ІМТ складається негативний «тандем» через додаткове надходження з багатьох клітин ФНП- α та збільшення синтезу склеростину, що не тільки «запускає» процес порушення мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ), але й підтримує його впродовж всього перебігу захворювання. Також певна роль відводиться віковому аспекту обстежених хворих на ЦД (середній вік менопаузи у здорових жінок нашої країни становить 45 років), що також сприяє пригніченню кісткового метаболізму. В такому разі збільшення активності склеростину в поєднанні з негативним фоном (ожиріння, період менопаузи) можна розглядати як один із механізмів формування остеопоротичних змін. При цьому поєднуються механізми первинного та вторинного ОП, що посилює і прискорює процес порушення архітекτονіки кістки. Тому можна зробити висновки, що у хворих на цукровий діабет 2 типу у поєднанні з ожирінням виникають умови до зниження якості кісткової тканини через уповільнення кісткового метаболізму, що сприяє формуванню остеопоротичних станів.

Ключові слова: ожиріння, білки крові, індекс маси тіла, цукровий діабет, остеопороз

Вступ

Сучасні концепції формування остеопоротичних станів фокусують свою увагу на взаємодії процесів синтезу та резорбції кісткової тканини, а лікувальні заходи – на посиленні обмеження остеокластопосередкованої кісткової резорбції (Inoue et al., 2019).

Проблема остеопорозу (ОП) має особливе значення за рахунок високої розповсюженості нозології, її тяжких соціальних наслідків та безсимптомного перебігу захворювання до моменту появи переломів.

За даними ВООЗ, серед неінфекційних захворювань ОП займає четверте місце після хвороб серцево-судинної системи, онкологічної патології та цукрового діабету.

Клінічна значимість остеопорозу визначається переломами, незважаючи на те, що діагностика захворювання ґрунтується на кількісній оцінці мінеральної щільності кісткової тканини (МЩПК), яка є важливою детермінантою міцності кісткової тканини (Oniszczuk et al., 2022). Кожні 3 секунди в світі відбувається остеопоротичний перелом, а, починаючи з віку 50 років, кожна друга жінка і кожен

п'ятий чоловік протягом решти життя матимуть перелом (Khosala et al., 2008).

У зв'язку зі збільшенням тривалості життя та пов'язаним із ним старінням населення кількість остеопоротичних переломів в усьому світі має тенденцію до зростання. Прогнозується, що до 2025 р. поширеність інвалідності тільки внаслідок переломів кісток кульшового суглоба складе близько 2,6 млн. випадків, а число летальних наслідків після перелому стегна – близько 700 тис. на рік (Jennison & Yarlagadda, 2019).

Ендокринний ОП становить найбільшу групу вторинного ОП. Провідними його причинами можуть бути цукровий діабет, захворювання щитовидної (гіпертиреоз, гіпотиреоз) та паращитовидних залоз (гіперпаратиреоз), патологія кори надниркових залоз (гіперкортицизм), гіпофізу (акромегалія, гіпопітуїтаризм) та гіпогонадізм (Shevroja et al., 2021).

Враховуючи медичну і соціальну значущість остеопорозу, основним напрямком профілактики і діагностики захворювання є виявлення пацієнтів із факторами ризику остеопорозу та високим ризиком остеопоротич-

них переломів. До таких пацієнтів належать хворі на цукровий діабет 2 типу та ожиріння. Обидві зазначені нозологічні форми є предикторами зміни мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ), тобто зміни архітекtonіки та мінерального «наповнення» кісток (Blümel et al., 2020).

Визначення стану кісткового метаболізму відбувається при дослідженні біохімічних маркерів остеопорозу, серед яких розглядають склеростин.

Склеростин (SOST) ідентифіковано як глікопротеїн, який продукується остеоцитами, та є ендогенним інгібітором канонічного Wnt/ β -катенін сигнального шляху. У його присутності попередники остеобластів не піддаються впливу Wnt-сигналу, внаслідок чого процес диференціації остеобластів припиняється. Низка досліджень дозволила виявити участь Wnt сигнального шляху в регуляції формування кісткової тканини. З іншого боку, склеростин, який продукується остеоцитами, у здорових осіб обмежує процес формування кісткової тканини, щоб уникнути надмірного окостеніння (Weivoda et al., 2017).

Тобто, білок склеростин, що продукується та вивільняється остеоцитами, відіграє ключову роль у механізмі гальмування остеобластогенезу. Гальмівний вплив склеростину на Wnt/ β -катенін сигнальну систему призводить до зниження концентрації β -катеніну в цитоплазмі та ядрі остеобласту, що супроводжується пригніченням проліферації та диференціювання остеобластів (Nay et al., 2016).

Тобто, в разі наявності ЦД 2 типу, який перебігає на тлі ожиріння, формуються умови до розвитку остеопоротичних станів, одним із механізмів розвитку яких може виступати глікопротеїн склеростин.

Мета

Метою дослідження було визначення структурно-функціонального стану кісткової тканини шляхом дослідження вмісту склеростину у хворих на цукровий діабет 2 типу, що перебігає на тлі топографічних особливостей розподілу жирової тканини.

Матеріали і методи

До роботи було залучено 103 хворих на ЦД 2 типу, який у 83 випадках перебігав в поєд-

нанні з надлишковою вагою або ожирінням (основна група). До групи порівняння увійшло 20 хворих на ЦД 2 типу, що був діагностований у пацієнтів з незмінним індексом маси тіла (ІМТ). Вік хворих коливався від 31 до 55 років та в середньому по групах склав $43 \pm 4,6$ років та $44,1 \pm 2,1$ роки відповідно. В обох групах хворих переважали чоловіки 44 (53%) та 11 (55%) осіб. Тривалість захворювання реєструвалась в межах від 1 до 13 років.

Всі хворі знаходилися в стадії субкомпенсації ЦД 2 типу та мали середню ступінь тяжкості захворювання.

Контрольні результати біохімічних констант були отримані при обстеженні 20 практично здорових пацієнтів, тотожних за основними показниками дослідженим групам з ЦД 2 типу.

Проведена робота була розпочата після підписання згоди хворими, яка відповідає етичним та морально-правовим вимогам Статусу Української асоціації з біоетики та нормам GCP (1992 р.), GLP (2002 р.), відповідно до вимог та норм ІСН, типовим положенням з питань етики МОЗ України № 66 від 13.02.2006 р.

Діагноз ЦД 2 типу встановлювали за критеріями уніфікованого протоколу надання медичної допомоги «Цукровий діабет» (Наказ МОЗ України від 21.12.2012 р № 1118). Для діагностики ожиріння (ОЖ) та його ступеня застосовували класифікаційні критерії ВООЗ (1997) із визначенням індексу маси тіла (ІМТ) за формулою Кетле: $ІМТ = \text{маса тіла (кг)} / \text{зріст (м}^2\text{)}$.

Визначення розподілу жирової тканини в організмі досліджували за допомогою ваг для характеристики складу тіла – OMRON BF511 (Японія). Ідентифікували вміст вісцеральної жирової тканини (ВЖТ) та підшкірної жирової тканини (ПЖТ).

Активність склеростину в сироватці крові визначали імуноферментним методом з використанням комерційних тест-систем «Biomedica» (США) згідно інструкції на імуноферментному аналізаторі «Labline-90» (Австрія).

Обробку отриманих даних здійснювали методом варіаційної статистики за допомогою ліцензійного програмного забезпечення Stata 10 («StatSoft Inc.», США). Перевірка на нор-

мальність розподілу даних виконувалася за допомогою критерію Шапіро-Уїлка. Для параметрів з нормальним розподілом розраховували середню величину (M) ± стандартну помилку середньої (m). Отримані результати розглядалися як статистично значущі при $p < 0,05$.

Результати

З урахуванням зміни ІМТ хворі основної групи були розподілені наступним чином: група пацієнтів з надлишковою вагою складала 17 осіб; ожиріння 1 ст. визначили у 23 випадках; 2 ст. ожиріння була притаманна 31 хворому на ЦД 2 типу та 3 ст. – 15 особам.

При визначенні розподілу жирової тканини були встановлені наступні результати. Відсотковий вміст ПЖТ у хворих на ЦД 2 типу без змін ІМТ майже не відрізнявся від показників контрольної групи та складав: $22,6 \pm 1,9\%$; вміст ВЖТ дорівнював $14,0 \pm 1,4\%$ (табл.1).

Тобто, як при надлишковій масі тіла, так і ожирінні у хворих з ЦД 2 типу відбувалися зміни відсоткового складу жирової тканини: поступово збільшувався вміст ВЖТ по відношенню до групи контролю – в 1,9 рази у хворих з НМТ; в 1,8 разів – при ОЖ 1 ст.; майже в 2 рази – при ОЖ 2 ст. та при ОЖ 3 ст. – у 2,7 рази. Треба відзначити, що найбільший показник ВЖТ визначали у хворих на ожиріння 3 ст., а ПЖТ – у хворих з ОЖ 2 ст.

При дослідженні вмісту склеростину у сироватці крові визначено його збільшення у пацієнтів основної групи (в цілому) та групи порівняння до $51,9$ ($35,4 - 68,7$) $\mu\text{моль/л}$ та $39,5$ ($26,7 - 48,3$) $\mu\text{моль/л}$ відповідно. В той же час при визначенні вмісту склеростину в

урахуванням ІМТ були отримані наступні результати (табл. 2).

Таблиця 2. Вміст глікопротеїну склеростину в сироватці крові хворих на ЦД 2 типу в залежності від ІМТ

Групи обстежених ВЖТ, %	Вміст склеростину, пмоль/л
Контрольна ($10,2 \pm 1,3$)	33,61 ($18,9 - 41,4$)
Порівняння ($14,0 \pm 1,4$)	39,5 ($26,7 - 48,3$)*
ЦД 2т+НМТ ($19,0 \pm 1,3$)	47,1 ($35,4 - 56,8$)*
ЦД 2т+ОЖ 1 ст. ($18,1 \pm 1,2$)	49,8 ($41,6 - 58,1$)*
ЦД 2т+ОЖ 2 ст. ($20,9 \pm 1,3$)	53,7 ($43,4 - 61,2$)*
ЦД 2т+ОЖ 3 ст. ($27,6 \pm 1,1$)	59,1 ($52,1 - 68,7$)*

Примітка: * $p < 0,05$ – вірогідність різниці щодо показників контрольної групи є статистично значущою

Таким чином, вміст склеростину залежав не тільки від наявності ЦД 2 типу, але й коливань ІМТ, при чому визначена пряма залежність між цими показниками: збільшення ІМТ супроводжувалося підвищенням показника склеростину. Тобто, виявлені зміни глікопротеїну, який входить до групи антагоністів кісткових морфогенетичних білків, дають змогу припустити порушення процесу диференціації остеобластів (Azzam et al., 2019). Тобто, як ЦД 2 типу, так і кількісна зміна жирової тканини з її перерозподілом, негативно впливають на метаболізм кісткової тканини.

Означені зміни в активності склеростину, на нашу думку, можна пояснити наступним

Таблиця 1. Розподіл жирової тканини у хворих на ЦД 2 типу при визначенні складу жирової компоненти

Показник компонентного складу тіла	Показник ІМТ				
	контроль (n=20)	НМТ (n=14)	ОЖ 1 ст. (n=23)	ОЖ 2 ст. (n=31)	ОЖ 3 ст. (n=15)
ПЖТ, %	$21,8 \pm 1,7$	$30,6 \pm 1,4^{\wedge}$	$32,7 \pm 1,4^{\wedge}$	$41,7 \pm 2,2^{\wedge}$	$38,3 \pm 1,9^*$
ВЖТ, %	$10,2 \pm 1,3$	$19,0 \pm 1,4^*$	$18,1 \pm 1,3^{\wedge}$	$20,9 \pm 1,3^{\wedge}$	$27,6 \pm 1,1^{\wedge}$

Примітка 1: НМТ – надмірна маса тіла ($25,0 - 29,9 \text{ кг/м}^2$); ОЖ – ожиріння; НМТ – надмірна вага тіла; ОЖ 1 ст. – ожиріння I ступеню ($30,0 - 34,9 \text{ кг/м}^2$); ОЖ 2 ст. – ожиріння II ступеню ($35,0 - 39,9 \text{ кг/м}^2$); ОЖ 3 ст. – ожиріння III ступеню (більше $40,0 \text{ кг/м}^2$);

Примітка 2: * $p < 0,05$ – вірогідність різниці щодо показників контрольної групи є статистично значущою; $\wedge p < 0,001$ – вірогідність різниці щодо показників контрольної групи є статистично значущою.

чином. Так, перебіг цукрового діабету супроводжується збільшенням активності прозапальних цитокінів, а саме, ФНП- α – складового цитокінового каскаду жирової тканини. Цей феномен також пов'язують із залученням до процесу судин (ендотеліальні клітини продукують даний цитокін), нервової тканини (залучення клітин нейроглії) та метаболічними зсувами в організмі. В той же час, підвищення синтезу ФНП- α також відбувається через подразнення та збільшення кількості моноцитів, макрофагів, фібробластів тощо (Zhang & Kolonin, 2016). Є доведеним, що надлишок вмісту ФНП- α підвищує кісткову резорбцію (Mori et al., 2017). Окрім того F.Хи та співавт. в експерименті доведено, що остеокластогенез пригнічується при гіперглікемічних та гіперінсулінемічних станах. Тобто, у хворих на ЦД при збільшенні ІМТ складається негативний «тандем» через додаткове надходження з багатьох клітин ФНП- α та збільшення синтезу склеростину, що не тільки «запускає» процес порушення мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ), але й підтримує його впродовж всього перебігу захворювання.

Також певна роль відводиться віковому аспекту обстежених хворих на ЦД (середній вік менопаузи у здорових жінок нашої країни становить 45 років), що також сприяє пригніченню кісткового метаболізму (Lambrinoudaki et al., 2022). В такому разі збільшення активності склеростину в поєднанні з негативним фоном (ожиріння, період менопаузи) можна розглядати як один із механізмів формування остеопоротичних змін. При цьому поєднуються механізми первинного та вторинного ОП, що посилює і прискорює процес порушення архітекτονіки кістки.

Отримані нами дані узгоджуються з результатами великомасштабного дослідження рівню склеростину у 1803 здорових жінок віком від 20 до 79 років, результати якого були представлені Ardawi MS та співавт. Так, було виявлено зростання рівня склеростину в сировотці, починаючи з 45 років. Автори припустили, що збільшення продукції склеростину остеоцитами у віковому аспекті впливає на порушення кісткоутворення. При цьому у жі-

нок з ожирінням рівень склеростину був істотно вище, ніж у жінок з нормальною масою тіла.

Висновки

Цукровий діабет 2 типу, який перебігає на тлі підвищеної маси тіла, супроводжується «нарощуванням» жирової тканини як за рахунок підшкірного жиру так і його вісцеральної компоненти.

Перебіг цукрового діабету 2 типу у хворих з надлишковою вагою або ожирінням призводить до збільшення активності глікопротеїну склеростину, що, ймовірно, є результатом пригнічення остеокластогенезу внаслідок гіперглікемічних та гіперінсулінемічних станів.

У хворих на цукровий діабет 2 типу у поєднанні з ожирінням виникають умови до зниження якості кісткової тканини через уповільнення кісткового метаболізму, що сприяє формуванню остеопоротичних станів.

В подальшому планується вивчення активності склеростину з урахуванням ускладнень цукрового діабету, тривалості анамнезу хвороби та супутніх захворювань.

Фінансування

Це дослідження не отримало зовнішнього фінансування.

Конфлікт інтересів

Автор засвідчує відсутність конфліктів інтересів.

Згода на публікацію

Марченко А.С. ознайомлена з текстом рукопису та згодна на його публікацію.

ORCID ID and authors contribution

[0000-0002-5262-3731](https://orcid.org/0000-0002-5262-3731) (A,B,C,D,E,F) Anastasia Marchenko

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

- Azzam, E. Z., Ata, M. N., Younan, D. N., Salem, T. M., & Abdul-Aziz, A. A. (2019). DObesity: Relationship between vitamin D deficiency, obesity and sclerostin as a novel biomarker of bone metabolism. *Journal of clinical & translational endocrinology*, 17, 100197. <https://doi.org/10.1016/j.jcte.2019.100197>
- Blümel, J. E., Arteaga, E., Aedo, S., Arriola-Montenegro, J., López, M., Martino, M., Miranda, C., Miranda, O., Mostajo, D., Nãñez, M., Ojeda, E., Pilnik, S., Rojas, J., Salinas, C., Sosa, L., Spritzer, P. M., Tserotas, K., Vallejo, M. S., Belardo, A., Figuera, T. M., ... Chedraui, P. (2020). Metformin use is associated with a lower risk of osteoporosis in adult women independent of type 2 diabetes mellitus and obesity. REDLINC IX study. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*, 36(5), 421–425. <https://doi.org/10.1080/09513590.2020.171809>
- Hay, E., Bouaziz, W., Funck-Brentano, T., & Cohen-Solal, M. (2016). Sclerostin and Bone Aging: A Mini-Review. *Gerontology*, 62(6), 618–623. <https://doi.org/10.1159/000446278>
- Inoue, K., Nakano, S., & Zhao, B. (2019). Osteoclastic microRNAs and their translational potential in skeletal diseases. *Seminars in immunopathology*, 41(5), 573–582. <https://doi.org/10.1007/s00281-019-00761-4>
- Jennison, T., & Yarlagadda, R. (2020). A case-control study of 30-day mortality in periprosthetic hip fractures and hip fractures. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*, 102(3), 229–231. <https://doi.org/10.1308/rcsann.2019.0167>
- Lambrinoudaki, I., Paschou, S. A., Armeni, E., & Goulis, D. G. (2022). The interplay between diabetes mellitus and menopause: clinical implications. *Nature reviews. Endocrinology*, 18(10), 608–622. <https://doi.org/10.1038/s41574-022-00708-0>
- Mori, H., Okada, Y., & Tanaka, Y. (2017). The Effects of Pioglitazone on Bone Formation and Resorption Markers in Type 2 Diabetes Mellitus. *Internal medicine (Tokyo, Japan)*, 56(11), 1301–1306. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.56.8096>
- Oniszczyk, A., Kaczmarek, A., Kaczmarek, M., Ciałowicz, M., Arslan, E., Silva, A. F., Clemente, F. M., & Murawska-Ciałowicz, E. (2022). Sclerostin as a biomarker of physical exercise in osteoporosis: A narrative review. *Frontiers in endocrinology*, 13, 954895. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.954895>
- Khosala, S., Westendor, J.J., Oursler, M.J. (2008). Building bone to reverse osteoporosis and repair fractures. *J Clin Invest*. 118(2), 421. <https://doi.org/10.1172/JC133612>
- Shevroja, E., Cafarelli, F. P., Guglielmi, G., & Hans, D. (2021). DXA parameters, Trabecular Bone Score (TBS) and Bone Mineral Density (BMD), in fracture risk prediction in endocrine-mediated secondary osteoporosis. *Endocrine*, 74(1), 20–28. <https://doi.org/10.1007/s12020-021-02806-x>
- Weivoda, M. M., Youssef, S. J., & Oursler, M. J. (2017). Sclerostin expression and functions beyond the osteocyte. *Bone*, 96, 45–50. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2016.11.024>
- Zhang, Y., & Kolonin, M. G. (2016). Cytokine signaling regulating adipose stromal cell trafficking. *Adipocyte*, 5(4), 369–374. <https://doi.org/10.1080/21623945.2016.1220452>

Sclerostin-dependent mechanisms of osteoporosis in patients with type 2 diabetes and obesity

Marchenko Anastasia

Department of general practice – family medicine and internal diseases, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Address for correspondence:

Marchenko Anastasia

E-mail: anastasijamarchello@gmail.com

Abstract: during the examination of 103 patients with type 2 diabetes (DM), which in 83 cases took place against the background of increased body weight or obesity, has shown an abnormal increase in the content of sclerostin in blood serum, which had a direct correlation with body mass index. It has been suggested that changes in the levels of this glycoprotein, which is a member of the group of antagonist of bone morphogenetic protein, occur as a result of many processes in the body: an increase in the synthesis of TNF- α by adipocytes, vascular endothelium, neuroglial cells against the background of pre- and

menopause, which contributes to bone tissue disorders i.e. osteoporosis. Endocrine osteoporosis is the largest group of secondary osteoporosis, the leading cause of which is type 2 diabetes mellitus. In the case of type 2 diabetes mellitus occurring against the background of obesity, prerequisites for the development of osteoporotic conditions are formed, one of the mechanisms for the development of which may be the glycoprotein sclerostin. The purpose of the study was determination of the structural and functional state of bone tissue by the sclerostin levels examination in patients with type 2 diabetes mellitus, which occurs against the background of topographic features of the distribution of adipose tissue. 103 patients with DM2 were involved in the work, which in 83 cases was combined with overweight or obesity (the main group). The comparison group included 20 patients with DM2, which an unchanged body mass index (BMI). The age of the patients ranged from 31 to 55; average age in groups was 43 ± 4.6 years and 44.1 ± 2.1 years, respectively. In both groups of patients men predominated 44 (53%) and 11 (55%) respectively. The duration of the disease was recorded in the range from 1 to 13 years. Determination of the distribution of adipose tissue in the body was studied using scales for characterizing body composition – OMRON BF511 (Japan). The content of visceral adipose tissue (VAT) and subcutaneous adipose tissue (SAT) was identified. The activity of sclerostin in blood serum was determined by the immunoenzymatic method using commercial test systems «Biomedica» (USA) according to the instructions on the immunoenzymatic analyzer «Labline-90» (Austria). Processing of the obtained data was carried out by the method of variational statistics with the help of licensed software Stata 10 («StatSoft Inc.», USA). Testing for normality of data distribution was performed using the Shapiro-Wilk test. For parameters with a normal distribution, the mean (M) \pm standard error of the mean (m) was calculated. The obtained results were considered statistically significant at $p < 0.05$. An increase in BMI was accompanied by a growth in the sclerostin index. That is the detected changes in the glycoprotein, which is included in the group of antagonists of bone morphogenetic proteins, suggest a violation of the osteoblast differentiation process. Those as DM2 so as a quantitative change in adipose tissue with its redistribution negatively affect the metabolism of bone tissue. The course of diabetes mellitus is accompanied by an increase in the activity of pro-inflammatory cytokines, namely, TNF- α , a component of the cytokine cascade of adipose tissue. This phenomenon is also associated with involvement of blood vessels in the process (endothelial cells produce this cytokine), nervous tissue (involvement of neuroglia cells) and metabolic shifts in the body. In addition, F.Xu et al. the experiment proved that osteoclastogenesis is inhibited in hyperglycemic and hyperinsulinemic states. That is, in patients with diabetes, with an increase in BMI, a negative «tandem» is formed due to the additional supply of TNF- α from many cells and an increase in the synthesis of sclerostin, which not only «starts» the process of bone mineral density disturbance, but also maintains it throughout the course of the disease. Also, a certain role is given to the age aspect of the examined patients with DM2, which also contributes to the inhibition of bone metabolism. In this case, an increase in the activity of sclerostin in combination with a negative background (obesity, menopause) can be considered as one of the mechanisms of the formation of osteoporotic changes. At the same time, the mechanisms of primary and secondary osteoporosis are combined, which strengthens and accelerates the process of bone architecture disruption. In patients with type 2 diabetes mellitus in combination with obesity conditions for a decrease in the quality of bone tissue due to a slowdown in bone metabolism occur; which contributes to the formation of osteoporotic conditions.

Keywords: [Adiposity](#), [Blood Proteins](#), [Body Mass Index](#), [Diabetes Mellitus](#), [Osteoporosis](#).



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: 616.33-006.6-005.1-06:616.33-007.43]-072.1-08

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.4\(142\).2023.94-98](https://doi.org/10.32345/USMYJ.4(142).2023.94-98)

Received: June 01, 2023

Accepted: October 10, 2023

Гостро кровоточивий рак шлунка, ускладнений перфорацією

Плюта Ірина^{1,2}, Скиба Володимир^{1,2}, Стець Микола^{1,2}, Трепет Сергій²,
Іванько Олександр^{1,2}

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

²КНП «Київська міська клінічна лікарня №1», Київ, Україна

Adress for correspondence:

Pliuta Iryna

E-mail: mdplyuta@gmail.com

Анотація: покращення та оптимізація діагностики та лікування ускладнень раку шлунка. Було проліковано 56 пацієнтів із ускладненим раком шлунка. Середній вік хворих становив 56 років. З них жінок було 13 (або 23,21%), а чоловіків – 43 (або 76,79%). Під час всебічного діагностично-лікувального моніторингу було виявлено, що 15 пацієнтів (або 26,79%) страждали від шлунково-кишкової кровотечі, 12 пацієнтів (або 21,43%) мали стеноз шлунка різного ступеня важкості, а у решти 29 пацієнтів (або 51,79%) рак шлунка ускладнився перфорацією шлунка, при цьому у 21 пацієнта перфорація виливалася в кровотечу. Досліджували також вік, стать, передопераційну діагностику, місцезнаходження перфорації, глибину інвазії стінки шлунка, наявність метастазів у лімфатичних вузлах, вид операції, рівень лімфатичної диссекції, стадію та інші ускладнення. Відсоток ускладнення у вигляді перфорації серед раку шлунка становив 51,79%. Захворювання частіше зустрічалось на III/IV стадії (70%). Проведені операції: гастректомія у 16 хворих та атипична резекція зони ураження шлунка з відновленням дефекту у 10 пацієнтів. Смерть, пов'язана з хірургічним втручанням, спостерігалася у 4 пацієнтів. Було виконано 10 субтотальних гастректомій і 6 тотальних гастректомій. У 15 пацієнтів спостерігалася клінічно виражена шлунково-кишкова кровотеча, яка проявлялася у вигляді мелени, гематемезису або у вигляді мелени та гематемезису одночасно (2,5%). Середній вік становив 68 ± 12 (діапазон 47–87). Ускладнення у вигляді стенозу шлунка було виявлено у 12 пацієнтів (21,43%). Під час дослідження у 5 пацієнтів було виявлено субкомпенсований стеноз пілоричного відділу шлунка, у решти пацієнтів – декомпенсований стеноз. Вибір методу оперативного втручання проводився індивідуально, залежно від стану хворого, ступеня стенозу і характеру патоморфологічних змін, стану секреторної та моторної функції шлунка, наявності супупровідної патології та стадії раку шлунка. Перевагу надавали субтотальній резекції шлунка. У цій групі пацієнтів наявний 1 випадок летальності, який був обумовлений IV стадією раку шлунка та декомпенсованим стенозом з вираженими розладами водно-електролітного балансу і кислотно-лужної рівноваги.

Ключові слова: кровотеча, рак, стеноз, гастректомія, ендоскопія

Вступ

В Україні, як і в інших країнах світу, рак шлунка залишається однією з найбільш серйозних і смертельних онкологічних захворювань (Matei, D., 2017; Carney, B. W., & Shenoy-Bhangle, A. S. 2019; Lau, L.H.S. and Sung, J.J.Y. 2021).

Незважаючи на зниження захворюваності та смертності за останні десятиліття, рак шлунка є однією з основних проблем охорони здоров'я у всьому світі (Cho, S. B. & Lee, S., 2018). За оцінками GLOBOCAN 2020, рак шлунка став причиною приблизно 800 000 смертей і займає четверте місце за смертністю від раку серед представників обох статей разом узятих (Erhunmwunsee, L., & Lago-Deenadayalan, S. A., 2009) Ці дані стосуються, в основному, неускладненого раку шлунку, при виникненні ж ускладнень проблема набуває більш гострого і драматичного характеру, оскільки у хірурга залишається мінімум часу на вибір адекватної тактики, обстеження і передопераційну підготовку хворих.

Рак шлунка, який є однією з найбільш складних та агресивних онкологічних патологій, продовжує залишатися серйозною загрозою для здоров'я людей у всьому світі, включаючи Україну (Burch, J., & Collins, B., 2021). Однак проблема ускладнень, зокрема кровотечі, стенози та перфорації при раку шлунка мають ряд особливих аспектів, які вимагають спеціалізованої наукової та клінічної уваги, бо вони загалом поступають у загальні ургентні хірургічні відділення (Pietrabissa, A., Ferrari, M., et al., 2009; Wells, M. L., Hansel, S. L., et al., 2018). При цьому ця категорія хворих виснажена основним захворюванням та ускладненнями, що створює труднощі в передопераційній підготовці, особливо у пацієнтів зі перфораціями пухлини та кровотечі (Crisan, D., Tantau, M., & Tantau, A., 2014; Kim, Y.-I., & Choi, I. J. 2015).

Наукові дослідження та клінічні дослідження в галузі лікування ускладнень при раках шлунка є надзвичайно важливими для покращення результатів лікування, розробки нових терапевтичних стратегій та підвищення якості догляду за пацієнтами.

Мета

Покращення та оптимізація діагностики та лікування ускладнень раку шлунка.

Матеріали і методи

На базі КНП «Київська міська клінічна лікарня № 1», за останні 5 років, було проліковано 56 хворих з ускладненнями раку шлунка. Середній вік хворих складав 56 років. З них жінок – 13 (23,21%), чоловіків – 43 (76,79%). Під час всебічного діагностично-лікувального моніторингу виявилось, що у 15 хворих (26,79%) було виявлено шлунково-кишкову кровотечу, у 12 хворих (21,43%) стеноз шлунка різних ступенів, в решти 29 хворих (51,79%) рак шлунка ускладнився перфорацією шлунка, з них в 21 пацієнта перфорація супроводжувалась кровотечею. Для визначення ступенів ускладнень використовувались лабораторні, ультразвукові дослідження, МРХПГ, ЕРХПГ, КТ, МРТ.

Клініко-патологічні особливості всіх пацієнтів були проаналізовані на підставі їх медичної документації. Вивчали вік і стать, передопераційну діагностику, локалізацію перфорації, глибину інвазії стінки шлунка, відсутність або наявність метастазів у лімфатичних вузлах, тип операції, ступінь лімфатичної дисекції, стадію UICC та ускладнення.

Результати та обговорення

Відсоток ускладнення у вигляді перфорації серед раку шлунка становив 51,79%, з них в 21 пацієнта перфорація супроводжувалась кровотечею. Більшість випадків були пухлинами, що вражали серозну оболонку (66,67%) та сторожові лімфатичні вузли (33,33%). Захворювання частіше зустрічалося на III/IV стадії (70%), але спостерігався також один випадок раку шлунка на I стадії. Усім пацієнтам проведено термінову операцію. Лише у 3 пацієнтів з 26 був встановлений доопераційний діагноз рак шлунка. Проведені операції: гастректомія у 16 хворих та атипова резекція зони ураження шлунка у 10 пацієнтів. Смерть, пов'язана з хірургічним втручанням, спостерігалася у 4 пацієнтів: 3 з них було проведено атипова резекція зони ураження шлунка і 1 – субтотальну гастректомію. Усі пухлини, які лікували ушиванням перфорації, перебували на IV клінічній стадії захворюван-

ня, і екстрену гастректомію не проводили через пізню стадію з інвазією у сусідні органи. Було виконано 10 субтотальних гастректомій і 6 тотальних гастректомій. Спостерігалось три хірургічних і два нехірургічних ускладнення. 1 пацієнт помер, який переніс резекцію шлунка та смерть якого була пов'язана з основним захворюванням, було 80 років і він мав кардіологічну супутню патологію. Інші пацієнти були виписані зі стаціонару у задовільному стані для подальшого лікування у спеціалізованому стаціонарі.

У п'ятнадцяти пацієнтів спостерігалася клінічно виражена шлунково-кишкова кровотеча, яка проявлялася у вигляді мелени, гематемезису або у вигляді мелени та гематемезису одночасно (2,5%). Середній вік становив 68 ± 12 (діапазон 47–87). Одинадцять пацієнтів були чоловіками. Геморагічні явища були представлені у вигляді мелени у одинадцяти пацієнтів, у вигляді гематемезису у двох пацієнтів, як мелена та гематемезис у двох пацієнтів. У 1 пацієнта з II стадією раку шлунка кишково-шлункова кровотеча була легкого ступеня важкості, у пацієнтів з III-IV стадією раку шлунка було виявлено: у 12 пацієнтів середнього ступеню важкості та у 2 пацієнтів виявлено важку ступінь кишково-шлункової кровотечі. При традиційному раку шлунка з кровотечею терапевтичне втручання зазвичай визначається в такому порядку: перше ендоскопічне лікування, друге транскатетерна артеріальна емболізація і третє невідкладна гастректомія. Летальності у даній групі пацієнтів не було.

Ускладнення у вигляді стенозу шлунка було виявлено у 12 пацієнтів (21,43%). Пацієнти пред'являли скарги на відчуття важкості і повноти в епігастрії, переважно після вживання великої кількості їжі, печію, відрижку кислим і епізодичне блювання шлунковим вмістом з кислим присмаком, виражений колікоподібний біль у верхніх відділах живота, схуднення. Під час дослідження у 5 пацієнтів було виявлено субкомпенсований стеноз пілоричного відділу шлунка, у решти пацієнтів – декомпенсований стеноз. Усім пацієнтам було рекомендовано оперативне лікування і перевагу надавали субтотальній резекції шлунка.

Вибір методу оперативного втручання проводився індивідуально, залежно від стану хворого, ступеня стенозу і характеру патоморфологічних змін, стану секреторної та моторної функції шлунка, наявності супровідної патології та стадії раку шлунка. У цій групі пацієнтів наявний 1 випадок летальності, який був обумовлений IV стадією раку шлунка та декомпенсованим стенозом з вираженими розладами водно-електролітного балансу і кислотно-лужної рівноваги.

Висновки

У хворих з гостро кровоточивим раком, які ускладнилися перфораціями ракового процесу шлунка, складає важку категорію хворих та супроводжується синдромом взаємообтяження.

Дана категорія хворих вимагає ретельного передопераційного полікомпонентного трансфузійного режиму, що дає змогу виконати оперативне втручання.

Вибір хірургічного лікування в даній категорії хворих залежить від локалізації бластоматозного ураження шлунка, його площі, стадійності та важкості геморагічного синдрому на тлі стадії перитоніту та його обсягу розповсюдженості.

Перевагу треба надавати резекційним методам, які надають змогу повноцінно видалити зону ураження з метою зниження ризику рецидивних кровотеч та ранньої післяопераційної неспроможності стінок бластоматозного ураження шлука.

На основі аналізу лікування ускладнень раку шлунка (56 пацієнтів) на базі КНП КМКЛ №1 можемо зробити висновок що радикалізм під час оперативного лікування ускладнень є запорукою якості життя пацієнтів та благоприємних прогнозів.

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

Iryna Pliuta

[0000-0003-3496-9605](https://orcid.org/0000-0003-3496-9605) (B, C, D, E, F)

Volodymyr Skuba

[0000-0002-4697-8982](https://orcid.org/0000-0002-4697-8982) (B, C, D, E, F) Mykola

Stets

(A, E, F) Sergey Trepet

[0000-0003-0036-4675](https://orcid.org/0000-0003-0036-4675) (A, E, F) 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

ЛІТЕРАТУРА:

Carney, B. W., Khatri, G., & Shenoy-Bhangle, A. S. (2019). The role of Imaging in Gastrointestinal Bleed. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*, 9(S1). <https://doi.org/10.21037/cdt.2018.12.07>

Cho, S. B., Park, S. E., Lee, C. M., Park, J.-H., Baek, H. J., Ryu, K. H., Moon, J. I., Choi, B. H., Ha, J. Y., & Lee, S. (2018). Splenic artery pseudoaneurysm with splenic infarction induced by a benign gastric ulcer. *Medicine*, 97(29). <https://doi.org/10.1097/md.00000000000011589>

Crisan, D., Tantau, M., & Tantau, A. (2014). Endoscopic management of bleeding gastric varices—an updated overview. *Current Gastroenterology Reports*, 16(10). <https://doi.org/10.1007/s11894-014-0413-1>

Erhunmwunsee, L., & Lagoo-Deenadayalan, S. A. (2009). Urgent workup for upper gastrointestinal bleeding. *Gastrointestinal Bleeding*, 13–22. https://doi.org/10.1007/978-1-4419-1693-8_2

Grippi, F. J., & Yu, H. (2018). Acute upper gastrointestinal hemorrhage from a pseudoaneurysm of an unusual superior polar artery of the spleen. *Radiology Case Reports*, 13(4), 797–800. <https://doi.org/10.1016/j.radcr.2018.05.006>

Holster, I. L., den Hoed, C. M., & Kuipers, E. J. (2011). Peptic ulcer bleeding: Endoscopic diagnosis, endoscopic therapy and pharmacotherapy. *Gastrointestinal Bleeding*, 41–77. <https://doi.org/10.1002/9781444398892.ch4>

Jesinger, R. A., Thoreson, A. A., & Lamba, R. (2013). Abdominal and pelvic aneurysms and Pseudoaneurysms: Imaging Review with clinical, radiologic, and treatment correlation. *RadioGraphics*, 33(3). <https://doi.org/10.1148/rg.333115036>

Kawabata, H., Hitomi, M., & Motoi, S. (2019). Management of bleeding from unresectable gastric cancer. *Biomedicines*, 7(3), 54. <https://doi.org/10.3390/biomedicines7030054>

Kim, Y.-I., & Choi, I. J. (2015). Endoscopic management of tumor bleeding from inoperable gastric cancer. *Clinical Endoscopy*, 48(2), 121. <https://doi.org/10.5946/ce.2015.48.2.121>

Laine, L. (2016). Upper gastrointestinal bleeding due to a peptic ulcer. *New England Journal of Medicine*, 374(24), 2367–2376. <https://doi.org/10.1056/nejmcp1514257>

Lau, L.H.S. and Sung, J.J.Y. (2021), Treatment of upper gastrointestinal bleeding in 2020: New techniques and outcomes. *Digestive Endoscopy*, 33: 83-94. <https://doi.org/10.1111/den.13674>

Lin, H.-J., Perng, C.-L., Lee, F.-Y., Chan, C.-Y., Huang, Z.-C., Lee, S.-D., & Lee, C.-H. (1993). Endoscopic injection for the arrest of peptic ulcer hemorrhage: Final results of a prospective, randomized comparative trial. *Gastrointestinal Endoscopy*, 39(1), 15–19. [https://doi.org/10.1016/s0016-5107\(93\)70003-6](https://doi.org/10.1016/s0016-5107(93)70003-6)

Little, D. H. W., Robertson, T., Douketis, J., Dionne, J. C., Holbrook, A., Xenodemetropoulos, T., & Siegal, D. M. (2021). Management of antithrombotic therapy after gastrointestinal bleeding: A mixed methods study of health-care providers. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 19(1), 153–160. <https://doi.org/10.1111/jth.15111>

Matei, D. (2017). Peptic Ulcer Bleeding in the Elderly: Clinical Outcomes and in-Hospital Mortality. <https://doi.org/10.26226/morressier.59a6b34cd462b80290b55c68>

Pichaichanlert, A., Luvira, V., & Tipsunthonsak, N. (2017). Abdominal pregnancy in the small intestine presenting as acute massive lower gastrointestinal hemorrhage. *Case Reports in Surgery*, 2017, 1–4. <https://doi.org/10.1155/2017/8017937>

Pietrabissa, A., Ferrari, M., Berchiolli, R., Morelli, L., Pugliese, L., Ferrari, V., & Mosca, F. (2009). Laparoscopic treatment of splenic artery aneurysms. *Journal of Vascular Surgery*, 50(2), 275–279. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2009.03.015>

Wells, M. L., Hansel, S. L., Bruining, D. H., Fletcher, J. G., Froemming, A. T., Barlow, J. M., & Fidler, J. L. (2018). CT for evaluation of acute gastrointestinal bleeding. *RadioGraphics*, 38(4), 1089–1107. <https://doi.org/10.1148/rg.2018170138>

Stomach cancer complicated by perforation and acute bleeding

Pliuta Iryna^{1,2}, Skuba Volodymyr^{1,2}, Stets Mykola^{1,2}, Trepet Sergey², Ivanko Oleksandr^{1,2}

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

²Kyiv City Clinical Hospital No. 1, Kyiv, Ukraine.

Address for correspondence:

Pliuta Iryna

E-mail: mdplyuta@gmail.com

Abstract: *improvement and optimization of diagnosis and treatment of gastric cancer complications. 56 patients with gastric cancer complications were treated. The average age of the patients was 56 years. Of them, 13 (23.21%) were women and 43 (76.79%) were men. During comprehensive diagnostic and therapeutic monitoring, it was found that 15 patients (26.79%) had gastrointestinal bleeding, 12 patients (21.43%) had gastric stenosis of various degrees, and the remaining 29 patients (51.79%) gastric cancer complicated by gastric perforation, of them, in 21 patients, perforation was accompanied by bleeding. Age and gender, preoperative diagnosis, localization of perforation, depth of gastric wall invasion, absence or presence of metastases in lymph nodes, type of operation, degree of lymphatic dissection, stage and complications were studied. The percentage of complications in the form of perforation among gastric cancer was 51.79%. The disease was more common in stage III/IV (70%). Operations performed: gastrectomy in 16 patients and suturing of perforation in 10 patients. Death related to surgery was observed in 4 patients. 10 subtotal gastrectomies and 6 total gastrectomies were performed. In 15 patients, clinically pronounced gastrointestinal bleeding was observed, which was manifested in the form of melena, hematemesis or in the form of melena and hematemesis simultaneously (2.5%). The mean age was 68 ± 12 (range 47–87). A complication in the form of gastric stenosis was detected in 12 patients (21.43%). During the study, subcompensated stenosis of the pyloric part of the stomach was detected in 5 patients, decompensated stenosis in the remaining patients. The choice of surgical intervention method was carried out individually, depending on the patient's condition, the degree of stenosis and the nature of pathomorphological changes, the state of the secretory and motor function of the stomach, the presence of accompanying pathology and the stage of gastric cancer. In this group of patients, there is 1 case of mortality, which was due to IV stage of gastric cancer and decompensated stenosis with pronounced disorders of water-electrolyte balance and acid-base balance.*

Key words: [Hemorrhage](#), [Cancer](#), [Constriction](#), [Gastrectomy](#), [Endoscopy](#)



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:616.441-006.6-073.7
[https://doi.org/10.32345/USMYJ.4\(142\).2023.99-101](https://doi.org/10.32345/USMYJ.4(142).2023.99-101)

Received: April 11, 2023
Accepted: October 27, 2023

Ultrasound Examination of Thyroid Cancer

Vlasyk Marharyta¹, Romanenko Hanna²

¹Student of Medical Faculty No. 3 of the O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

²Docent of the Department of Radiology of the O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Address for correspondence:

Vlasyk Marharyta

E-mail: ritavlaasyk@gmail.com

Abstract: according to statistics in Ukraine, the thyroid cancer incidence is about 11 per 100,000 people in the capital region, 6 per 100,000 in other districts. Women are more often affected than men (4:1); it is mainly found in patients aged 40-55 years. After the accident at the Chernobyl nuclear power plant, there was an increase in the number of patients with thyroid cancer, especially among children under the age of 15 (boys – 4% and girls – 9%).

Keywords: [endocrine system](#), [iodine](#), [radiation exposure](#), [thyroid cancer](#), [thyroid gland](#).

Introduction

For the first time, information about ultrasound examination of small organs appeared in Nowrey and co-authors in 1955. For the first time, the ultrasound of the thyroid gland, in A- and B-mode, was performed in clinical practice in 1966-1967 (Fujimoto Y. et al., 1997).

Aim

Find out what proportion of thyroid cancer is detected by ultrasound. Get acquainted with the etiology, risk factors for the development of thyroid cancer, the clinic, methods of diagnosis and prevention of oncological diseases of the thyroid gland

Review and discussion

The thyroid gland is one of the essential organs of the endocrine system, which produces hormones that control almost all processes in the body. Malignant neoplasms of the thyroid gland take the first place among tumours of the endocrine system, because they arise during abnormal division of the cells of the gland itself. For the

first time, Japanese researchers Yamakawa and Naito performed an ultrasound examination of the thyroid gland in 1966 (with a low-frequency sector sensor), though it was not possible to obtain a high-quality image. Risk factors for the development of oncological neoplasms of the thyroid gland are: radiation exposure (x-rays of teeth and chest organs, radioactive dust containing iodine I-131, as a result of the use of nuclear weapons or accidents during the operation of nuclear reactors, the risk of malignancy increases to 28%); benign tumours of the thyroid gland; lack of iodine (in countries with low iodine content in food); heredity (children with hyperplasia of the thyroid gland, medullary carcinoma in anamnesis, adenoma or recurrent euthyroid goitre in endemic areas).

The main symptoms for conducting an ultrasound of the thyroid gland are an increase in its size, a change in the level of thyroid hormones, a neck injury, an increase in cervical lymph nodes, hoarseness of the voice, attacks of hypothyroidism, the need to perform thin-needle aspiration

puncture biopsy (TAPB) under ultrasound control. It is necessary to assess the volume of the thyroid gland; carry out an ultrasound characterization of the detected diffuse or nodular formations; assess the state of lymph nodes in the case of an inflammatory or malignant process; when performing TAPB – choose a place for a puncture, guide the puncture line, carry out visual control of the location of the needle when receiving the material; intraoperative ultrasound. For ultrasound examination, linear sensors used – 5-15 MHz when examining a very enlarged thyroid gland, it is better to choose a convex sensor (3.5-5 MHz); for a transthoracic location – a convex or sector sensor 4-5 MHz). Landmarks for finding the lobes of the thyroid gland during a transverse scan are the large vessels of the neck (internal jugular vein and common carotid artery), cartilaginous larynx, trachea and oesophagus. When using modern methods of researching the linear dimensions of the gland, the probability is 100% (with ultrasound), while with palpation, it is only 35-40%. The different methods of measuring the volume of the thyroid gland are the mode of integral calculation (Rasmussen, 1974); the formula of the ellipsoid (Brun, 1981. It's a simplified method in which the obtained maximum dimensions of the length, width and thickness of the lobes are multiplied by the coefficient of the ellipsoid – 0.479); formula of the correlated ellipsoid (Miki, 1983); three-dimensional echography (Mitkov V.V., Bataieva R.S., 2003). When receiving examination results, it is urgent the gland volume increase (in women > 18 ml, in pregnant women > 20 ml; in men > 23-25 ml). During an ultrasound examination of the thyroid gland, the main thing is to determine its location, anatomical and ultrasound structure, blood supply and dimensions. The most common types of thyroid cancer are papillary (78%), follicular (12%), medullary (6%), undifferentiated and anaplastic cancer (3%), sarcoma, lymphoma, fibro sarcoma and metastatic cancer – 1%.

Microscopic forms of thyroid tumours are subdivided into highly differentiated (papillary, follicular cancer) and poorly differentiated forms (medullary and undifferentiated cancer). Highly differentiated forms having a less aggressive course, are more common. Most often, the spread of metastases occurs by the lymphogenic route

(diffuse tumour growth) in the paratracheal lymph nodes and along the jugular vein. Distant metastases are detected in the lungs – 10-14% and in the bones – 8-12%.

Laboratory research methods include enzyme-linked immunosorbent assay and radioimmunoassay for the determination of thyroid hormones (TG, T3, T4, TSH), determination of monoclonal antibodies to thyroglobulin (detection of metastases in the lymph nodes of papillary and follicular cancer).

Operative treatment is the principal method of thyroid cancer treatment (extra fascial hemithyroidectomy, subtotal resection) with case-fascial cervical lymphadenectomy.

Conclusions

Therefore, timely treatment of diseases of the thyroid gland, regular preventive examinations (in risk groups), and consumption of food rich in iodine are the main methods that prevent the appearance of oncological diseases in the gland. Ultrasound examination takes the first place among the radiation diagnostics methods of the thyroid gland, so it is performed as a primary examination. Its main directions are: assessment of the structure and size of neoplasms before and after surgical treatment; for timely detection of recurrences; marking the field before irradiation (aiming), etc.

Financing

This study received no external funding.

Conflict of interest

The authors certify the absence of conflicts of interest.

Consent to publish

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

ORCID ID and author contributions

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

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

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

Afanasieva N. I. (2008). Molecular and genetic aspects of the occurrence of neoplasms of the thyroid gland. Message 2 / N. I. Afanasieva, O. V. Muzhychuk // URZh. No. 16. Pp. 217-223.

Cancer in Ukraine, 2006–2007: Bulletin of the National Cancer Registry of Ukraine No. 9. K., 2008. P. 56.

Yu. Sterniuk, B. Bilynskyi, O. Halai, V. Vovk (2007). Diagnostics, treatment and rehabilitation of patients with thyroid cancer Ukrainian medical news. V. 6, No. 12.S. 64-65.

Bolgov M. Yu. (2009). Long-term results of organ-preserving operations in highly differentiated carcinomas of the thyroid gland // Endocrinology. V. 14, No. 1. Pp. 21-26.

Cherenko S. M. (2015). Review of the new clinical recommendations of the American Thyroid Association (ATA) regarding the treatment of adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer // Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery. No. 4. Pp. 80-88.

Ультразвукове дослідження раку щитоподібної залози

Власик Маргарита¹, Романенко Ганна²

¹Студентка медичного факультету №3 НМУ імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна.

²Доцент кафедри Радіології Національного медичного університету імені О.О.Богомольця, м.Київ, Україна.

Address for correspondence:

Vlasyk Marharyta

E-mail: ritavlaasyk@gmail.com

Анотація. Згідно зі статистикою в Україні захворюваність на рак щитоподібної залози складає близько 11 на 100 тис. населення в столичному регіоні, в інших регіонах 6 на 100 тис. Частіше хворіють жінки ніж чоловіки (4:1), переважно виявляється у хворих віком 40-55 років. Після аварії на ЧАЕС спостерігається збільшення кількості хворих на рак щитоподібної залози, особливо серед дітей до 15 років (хлопчики – 4% та 9% – дівчатка).

Ключові слова: діагностика, йод, рак щитоподібної залози, радіаційне опромінення, ультразвукове дослідження.



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: 616.62-003.7-07-089

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.4\(142\).2023.102-111](https://doi.org/10.32345/USMYJ.4(142).2023.102-111)

Received: March 13, 2023

Accepted: October 19, 2023

Urolithiasis: from past to present

Nikitin Oleg¹, Samchuk Pavlo¹, Krasiuk Oleksii¹, Korytskyi Andrii¹, Nasheda Serhii²

¹O.O.Bogomolets National Medical University, Kyiv

²International European University, Kyiv

Address for correspondence:

Krasiuk Oleksii

E-mail: krasyuk778@gmail.com

Abstract: *Urolithiasis is a polyetiological disease associated with metabolic disorders and characterized by the formation of stones in the urinary tract. Today, it has become a global problem. The incidence and prevalence of urolithiasis have been on the rise, it depends on geographical, climatic, ethnic, dietary and genetic factors. Upper urinary tract stones affect mainly men (approximately 3 times more often than women). The lifetime risk of stone formation is on average 5 to 10%. The prevalence of urinary stones in different regions ranges from 1% to 20%. In countries with a high standard of living, such as Sweden, Canada, or the United States, the prevalence is more than 10%. In some regions, there has been an increase in rates of more than 37% over the past 20 years. In Ukraine, urolithiasis ranks second among all urological diseases, with more than 52 thousand patients registered annually for the first time, and the incidence ranges from 30 to 45% among all urological pathologies. Mostly young people are affected, and the disease is associated with acute and chronic pyelonephritis and frequent recurrence of urinary stones (30-80%). This course of urolithiasis leads to renal failure, disability, and mortality. The stone formation is a complex and polyetiological process that includes endogenous (age, gender, and heredity) and exogenous factors (geographical conditions, climate, and nutrition). It is known that humanity has been suffering from this disease for over 7000 years. Urolithiasis has been well known for centuries. It is clearly confirmed by various archaeological findings, as well as scriptures about painful calculi and therapeutic procedures that were performed to remove them. Given the importance and prevalence of urolithiasis, this article reviews the historical development of the diagnosis and treatment of this disease in different regions of the world. A review of the methods of diagnosis and treatment from early antiquity to the most modern ones that are in use today.*

Keywords: [Urolithiasis](#), [Nephrolithiasis](#), [Ureterolithiasis](#), [Urinary Calculi](#), [Lithotripsy](#)

Introduction

Urolithiasis is a polyetiological disease associated with metabolic disorders and characterized by the formation of stones in the urinary tract (Pasichnikov S.P. et al., 2019).

It is a very common disease that affects all countries around the world (Bultitude M., 2017). Urolithiasis affects 1 in 10 people worldwide at least once in their lifetime, and 2% of people have a recurrence

of the disease. For each person, urolithiasis can be painful and even lead to chronic kidney disease, and the costs to the healthcare system and the economy can be very high (Wagner CA., 2021).

Mankind has been suffering from this disease for over 7000 years since 5000 BC (Eknoyan G., 2004). Urolithiasis has been well known for centuries. It is clearly confirmed by various archaeological findings, as well as scriptures about painful calculi

and therapeutic procedures that were performed to remove them. (López M. & Hoppe B., 2010).

The concept and treatment of urolithiasis has undergone significant changes since that time.

Nowadays technological advances and changes in treatment regimens have influenced current treatment recommendations, which have clearly shifted toward endourologic procedures. minimally invasive methods and include extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL), ureteroscopy (URS), and percutaneous nephrolithotomy (PNL) (Türk C. et al., 2023).

Aim

Analysis of historical sources and evidence of urolithiasis in order to highlight the importance of this pathology, as well as analysis of changes in diagnosis and treatment.

Review and discussion

In 1901, the English archaeologist E. Smith found a bladder stone in a 4500-5000-year-old mummy in El Amri (Egypt), this calculus dates to 4800 BC and has a uric acid base with concentrated layers of calcium oxalate and ammonium magnesium phosphate (Tefekli A. & Cezayirli F., 2013; Shah J. & Whitfield H. N., 2002). However, he was able to identify only four cases of urolithiasis in the thousands of mummies examined, which led to the conclusion that urolithiasis was less common in ancient Egypt (López M. & Hoppe B., 2010).

The most ancient literary citations about urolithiasis which describe symptoms and treatments to dissolve the stone occur in Asutu medical texts in Mesopotamia between 3200 and 1200 BC (Tefekli A. & Cezayirli F., 2013). Also, treatment plans for urinary tract diseases, including calculi, were found in the Ebers papyrus (1500 BC), the main source of knowledge about old traditional Egyptian medicine (López M. & Hoppe B., 2010).

The history of the study, diagnosis, and treatment of urolithiasis is shown in Figure 1 (Eknoyan G., 2004).

The first descriptions of «stone cutting» are found in Hindu and Greek writings. Ancient India used dietary therapy, a urethral syringe with curative milk, clarified oil or alkalis to treat patients with renal stones. When these methods of treatment were ineffective, surgical procedures were used, which are described in detail in the works of Sushruta (about

600 BC.). Sushruta was a surgeon in ancient India and he is the author of the book Sushruta Samhita, which describes more than 300 surgical procedures, including a perineal lithotomy called «Steinstien», which meant «cutting stone», which he explained in great details, including preoperative preparation, which consisted of cleaning the surgical field, cleansing the body with vomiting and purgative agents, as well as prayers and offerings to the gods (López M. & Hoppe B., 2010; Tefekli A. & Cezayirli F., 2013; Shah J. & Whitfield H. N., 2002).

In ancient Greece, Hippocrates (460-377 BC) described kidney disease and identified the symptoms of bladder stones, and three centuries BC, Ammonius first mentioned that crushing a bladder stone would make it easier to remove. Despite his revolutionary thoughts, surgical procedures to remove stones became popular only a century later (López M. & Hoppe B., 2010; Tefekli A. & Cezayirli F., 2013).

Ancient Greek medicine has been available in the Roman Empire since the first century BC. One of the most famous physicians of that time was Aulus Cornelius Celsus (c. 25 BC – c. 50 AD). He tried to include all medical knowledge in a single encyclopedia «De Medicina», which was a systematic review of medicine and included the works of Hippocrates (López M. & Hoppe B., 2010; Tefekli A. & Cezayirli F., 2013). It mentioned the typical (colicky pain) abdominal pain in patients with renal tract calculi and described the procedure of lithotomy with perineal incision, which was used with few changes until the end of the eighteenth century (López M. & Hoppe B., 2010). He argued that the operation should be performed in a warm room, and like Sushruta, he noted that a strong and intelligent assistant should sit by the patient's head to hold him down, but in cases where «the patient is strong enough» he envisioned the addition of two more assistants (Figure 2) (Tefekli A. & Cezayirli F., 2013).

Galen (131-200 AD), a Greek-born Roman physician, surgeon, and philosopher, was a follower of Hippocrates, whose works he tried to restore. He believed that hematuria, abscesses, and kidney ulcers were caused by the formation of kidney calculi in the form of sand or larger stones. He also performed lithotomy, which was described by Celsus (Shah J. & Whitfield H. N., 2002).

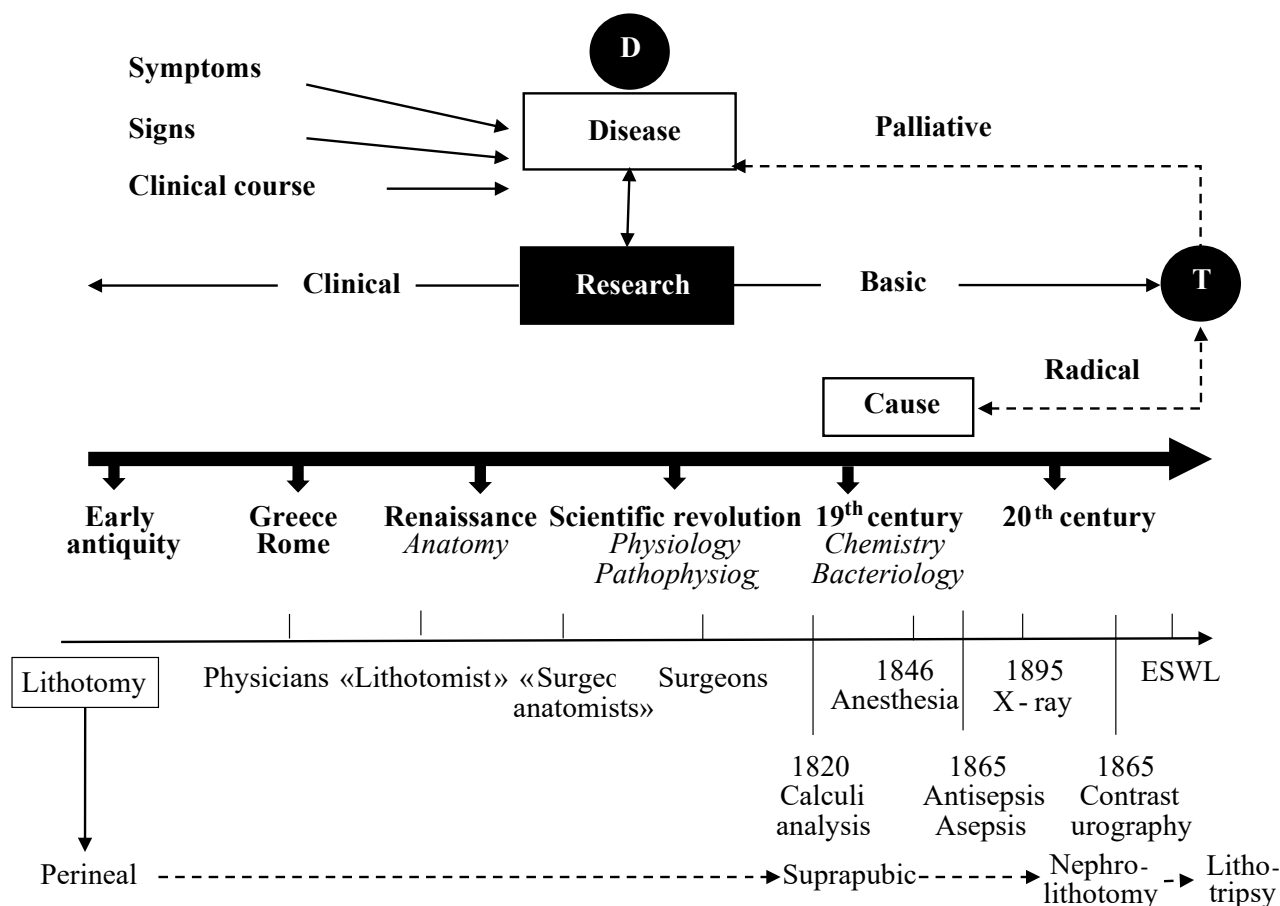


Figure 1. Chronology of the history of urolithiasis. The upper part is a scheme for analyzing any disease based on its diagnosis (D) and treatment (T) in the wide context of the historical past (thick line). The lower part (thin line) shows the history of urolithiasis from its origin in early antiquity to its modern treatment with Extracorporeal Shockwave Lithotripsy (ESWL).



Figure 2. Lithotomy, as described by Dr. Cornelius Celsus

At the end of the Roman Empire, all knowledge and methods of ancient Greek medicine were lost in Europe. The monks of the fifth to twelfth centuries were the only people who still knew and practiced

the «old» medical procedures, and monasteries were the only places where they were performed (López M. & Hoppe B., 2010).

In the Byzantine period (167 to 732 AD), Paul of Aegina (625-690 AD) practiced lithotomy. He also described the following manifestations of urolithiasis: «sand deposits are seen in the urine, and patients suffer from frequent itching in the penis». He described his surgical procedures in his sixth of seven books, which was devoted entirely to surgery. His preoperative orders included instructing patients to jump from a height or shake in order to make the stone descend to the bladder neck. He used a left-sided incision, as described by his predecessors, and dressed the wound with a cloth soaked in oil and wine (Shah J. & Whitfield H. N., 2002).

Ancient Arabic medicine was based mainly on classical Roman and Greek medical literature

(Shah J. & Whitfield H. N., 2002). Razes (865-925 CE), Ibn Sina (Avicenna, 980-1037), and Abulkasis (936-1013 CE) also used stone removal procedures (López M. & Hoppe B., 2010). Razes wrote a 23-volume summary of his works, which included a description of the lithotomy of Paul of Aegina. In the 10th volume of «Continence», he described a new technique for removing a large bladder stone using strong pliers (Shah J. & Whitfield H. N., 2002).

Albucasis (Ibn Abbas Alzahrawi, 930-1013 AD) from Cordoba demonstrated considerable experience in surgery by modifying the lithotomy technique practiced by the ancient Greeks (Abdel-Halim, R. E., Altwaijiri A. S., Elfaqih S. R. & Mitwalli A. H., 2003). He used a scalpel called a «necil» (Figure 3) to make a transverse incision and suggested that «if the stone is large, it is unwise to make a long incision and the patient may either die or it will lead to urinary incontinence through the wound, so it is better to crush the stone, especially in cases where it is irregularly shaped.» Albucasis once again described the method of crushing the stone, but it was not widely used (Shah J. & Whitfield H. N., 2002). He contributed to Razes's idea by designing special forceps, which he called «primitive lithotrite», with which he grabbed stones.

During the Middle Ages in Europe (1096-1438), there was a lack of activity in the research

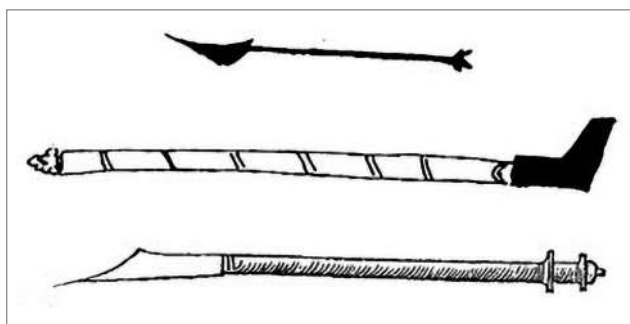


Figure 3. Albucasis' scalpel

and treatment of urolithiasis (Shah J. & Whitfield H. N., 2002). Lithotomists were essentially wanderers who moved from city to city in search of work and were often charlatans who performed lithotomies in public without anesthesia and usually lasted a few minutes (Tefekli A. & Cezayirli F., 2013).

In the 14th century, Chauliac (1300-1367), who is considered the father of French surgery, wrote «Chirurgia magna», in which he combined the medical knowledge of Arabs, Greeks and his own experience (Shah J. & Whitfield H. N., 2002). He wrote a lot about urolithiasis, but never performed a lithotomy, which was a dangerous operation at that time because the Fourth Lateran Council in 1215 prohibited physicians (most of whom were priests) to perform surgical procedures as contact with blood or body fluids was considered contaminating for men (Tefekli A. & Cezayirli F., 2013).

In the Renaissance (1453-1600), new procedures could be tried on criminals (Shah J. & Whitfield H. N., 2002). In 1475, Colo used suprapubic lithotomy on a prisoner. After that, the Colo family in France held a sort of monopoly on lithotomy for 2 centuries (Tefekli A. & Cezayirli F., 2013).

In 1520, Farnisco de Romanis proposed a sound to determine the bladder neck, and the perineum was incised by sound using a wide knife called a «novacula» (Fig. 4) (López M. & Hoppe B., 2010). He also used retractors for examination. His technique was popularized by his student Marianus Sanctus and called the «Marianus operation»: a vertical incision with a length from two to four inches was made with a sharp deep knife «novacula», and the tissues were divided down to the bladder neck, the retractor was passed through the prostate and bladder neck. If the stone was too large, it was crushed with large forceps, and the fragments were removed with a scoop or hook (Tefekli A. & Cezayirli F., 2013). The wound was left open (Riches E., 1968). Due to the fact that many instruments were used during the operation (Novaculo knife (Fig. 4), Sanctus' dilator (Fig. 5), Sanctus' forceps (Figs. 6, 7), Sanctus' cochlear), it was called «apparatus major» (Shah J. & Whitfield H. N., 2002).

In 1550, Cardan of Milan (1501-1576) performed the first kidney surgery where he opened a lumbar abscess and found 18 stones. There was no further mention of this procedure for many years, and so it may be possible that he found the calculi by accident (Tefekli A. & Cezayirli F., 2013).

Pierre Franco (1500-1561) revised suprapubic lithotomy after a failed perineal lithotomy in a

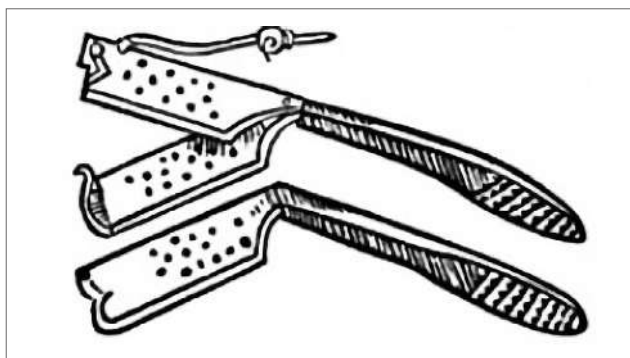


Figure 6. «Sanctus' forceps»

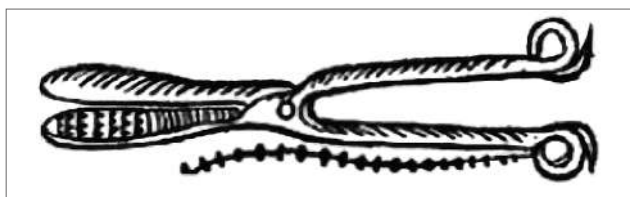


Figure 7. «Sanctus' forceps»



Figure 8. «Sanctus' cochlear»

child in 1561 (Tefekli A. & Cezayirli F., 2013). His patient was a three-year-old child with a bladder stone as large as a chicken egg, the surgeon was unable to remove the stone with the usual perineal method due to the narrow pelvic outlet, so he had his assistant push the stone upward through the rectum with his fingers, after that he made an incision directly above the pubis over the stone and successfully removed it (Riches E., 1968). Although the procedure was successful, due to the extreme danger of this approach, he wrote in his papers: «I advise people not to do this», after which this procedure was not used for many years (Shah J. & Whitfield H. N., 2002; Riches E., 1968).

In the early 17th century, Covillard was one of the first lithotomists who recommended crushing the stone to facilitate its removal (López M. & Hoppe B., 2010).

The next significant event in the history of the treatment of urolithiasis was the introduction of lateral lithotomy by Jacques de Beaulieu (1651-1714). After serving 5 years in the cavalry, he took the monk's order and became known as «Fre`re

Jacques», after that he studied lithotomy from the Italian and began to practice as a traveling lithotomist without medical qualification (Shah J. & Whitfield H. N., 2002). One day he accidentally hit the side of the perineum, which «inspired» him to provide a more spacious and safer access to the bladder (Ellis H., 1979). Jacques de Beaulieu improved and popularized lateral lithotomy, and it is believed that he performed more than 5000 operations (Shah J. & Whitfield H. N., 2002). Unfortunately, this method was still accompanied by serious morbidity and mortality.

One of the last traveling lithotomists was Jean Bazeyac (1703-1781), who became known as Fre`re Co`me. Initially, he used the method of «apparus major» to treat the poor. After that, he started using lateral lithotomy and opened a hospital in Paris in 1753, where he and his nephew performed more than 1000 lithotomies (Shah J. & Whitfield H. N., 2002).

In 1796, Deschamps developed various methods of perineal lithotomy, the most widely used being the 'moyenne' technique. He developed a double lithotome with protected blades. Dupuytren went a step further and developed a double lithotomy with the double lithotome with protected blades (Fig. 9).



Figure 9. «Dupuytren's double lithotome»

Moreover, at the end of the 18th century, it became possible to determine the components of urine, as well as the composition of stones, which allowed to identify increased excretion of uric acid in the urine and uric acid as a common component of the stone in some patients by Karl Wilhelm Scheele. Later, other determinants of kidney stones were identified, with calcium and oxalate occurring in most cases of urolithiasis, and less commonly, stones composed of xanthine or cystine. However, this progress in «stone research» was quickly forgotten, and most studies conducted afterwards focused on the clinical picture (López M. & Hoppe B., 2010).

The study of urolithiasis became increasingly active as famous historical figures began to suffer

from urinary tract calculus and hide this disease, including: King Leopold I of Belgium, Peter the Great, Louis XIV, George IV, Oliver Cromwell, Benjamin Franklin, philosopher Bacon, scientist Newton, doctors Harvey and Burgawe, and anatomist Scarpa. An interesting fact is that Napoleon Bonaparte and Emperor Napoleon III suffered from bladder stones and had severe symptoms, which probably affected their outlook, decisions, and judgment. Historians discuss what might have happened during the Russian campaign of 1812 and during the Franco-Prussian War of 1870 if they had not had bladder stones (Tefekli A. & Cezayirli F., 2013).

In the 19th century, lithotrites were modified and adopted, the use of which did not need incisions. This idea was first proposed by Albucasis, who developed the «primitive lithotrite» (Shah J. & Whitfield H. N., 2002).

In 1822, Leroy d'Etoile, who was looking for other ways to break stone, modified Albucasis's idea of a «drill» and proposed a tool called a «lithoprion» – a straight, long tool with a drill in the center (Shah J. & Whitfield H. N., 2002).

On January 13, 1824, Jean Civial first introduced the lithotriptic instrument, modifying the «primitive lithotrite» developed by Albucasis, which allowed him to break up and then remove the bladder stone through the urethra, at the Necker Hospital in Paris (Figs. 10, 11) (López M. & Hoppe B., 2010). He began development in 1817, when he was a second-year medical student. His first crude device was significantly modified by himself and presented to the world only in 1824 (Riches E., 1968). It is that event that can be called the beginning of the use of lithotrites and the beginning of «endourology» in stone crushing (Tefekli A. & Cezayirli F., 2013).

In 1832, Charles Heurteloup described the principle of modern lithotrite in Paris and presented



Figure 10. Civial's lithotrity

his «percussion lithotrite» (Fig. 11) (Shah J. & Whitfield H. N., 2002).

Henry J. Bigelow (1818-1890), who was a Boston urologist, was worried about the danger of sharp fragments inside the bladder after using lithotrite, so he developed a new, harder and stronger one that could break larger stones (Fig. 13) (Shah J. & Whitfield H. N., 2002). In 1874, Bigelow first performed litholapaxy by inserting lithotrite into the bladder under anesthesia (Tefekli A. & Cezayirli F., 2013). After that, the mortality rate decreased from <24% to 2.4% (Shah J. & Whitfield H. N., 2002).

Meanwhile, as litholapaxy was gaining popularity, there were attempts at alternative surgical procedures to remove calculi: Gustav Simon (1824-1876), who had already performed a planned nephrectomy for a fistula in 1869, performed the first nephrectomy in a patient with urolithiasis, in 1873 Ingalls in Boston performed the first nephrotomy, in 1879 Heinecke performed the first pyelotomy, in 1881 Le Dentu in France performed the first nephrolithotomy, in 1889 Kummel and Bardenheuer performed the first partial nephrectomy in a patient with urolithiasis (Shah J. & Whitfield H. N., 2002).

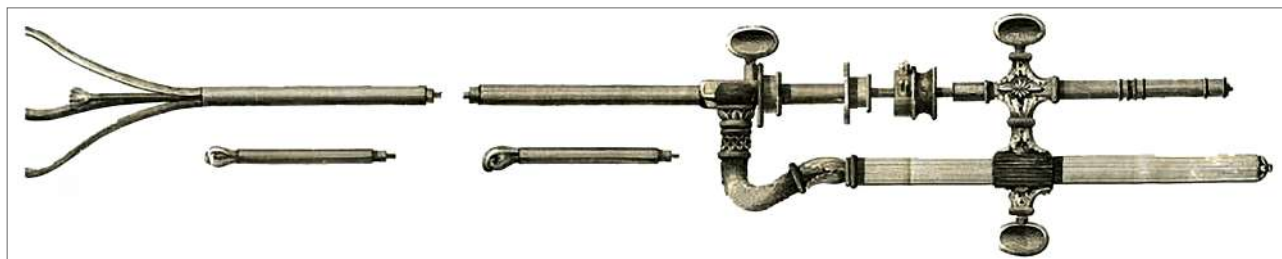


Figure 11. Civial's lithotrit

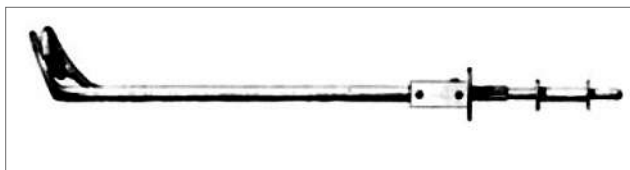


Figure 12. Heurteloup's percussion lithotrite



Figure 13. Bigelow's lithotrite and evacuator

With the increasing use of the Nitze cystoscope and the Hopkins rod-lens system, Young and McKay (1870-1945) were the first to perform urethroscopy in 1912 and report it in 1929, and they developed «rigid» cystoscopic lithotripsy, and in 1964 Marshall performed the first «flexible» ureteroscopy using a 3 mm fibroscope (Tefekli A. & Cezayirli F., 2013).

In the late 1950s, physicist Yutkin first described electrohydraulic lithotripsy, which was the first model of intracorporeal lithotripsy available for clinical use (Rainer E. & Sutchin P.).

In 1955, while attempting to perform a renal arteriogram, Willard Goodwin was the first who installed a percutaneous nephrostomy tube through which he injected a radiopaque agent, performing the first antegrade nephrostogram. This approach of Dr. Goodwin gave a start to the realization of a new percutaneous access to the kidney (Sutchin R. Patel & Stephen Y. Nakada, 2015).

In 1976, Fernstorm and Johanson were the first to describe the technique of removing renal calculi through a percutaneous nephrostomy under

radiological control and introduced percutaneous nephrolithotripsy (PNL) (Sutchin R. Patel & Stephen Y. Nakada, 2015; Shafi H., Moazzami B., Pourghasem M., & Kasaeian A., 2016).

In 1978, Arthur Smith described the first antegrade stent placement when he placed a Gibbons stent through a percutaneous nephrostomy in a patient with a reimplanted ureter to stop the leakage of urine. He coined the term «endourology» to describe closed, controlled manipulations of the urogenital tract (Sutchin R. Patel & Stephen Y. Nakada, 2015).

However, with the appearance of the first extracorporeal shock wave machine in 1980, there were dramatic changes in the treatment of stones (Riches E., 1968). Extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) was introduced by Christian Chaussey in the early 1980s. ESWL was based on the use of shock waves, which, passing through water and soft tissues, purposefully transformed the stone into sand-like particles that could be washed out of the body by the natural process (Fig. 14) (Rainer E. & Sutchin P.).

In 1984, the U.S. Food and Drug Administration (FDA) approved the use of ESWL devices, after which it became widespread throughout the world. Despite the fact that recent studies emphasize the limitations of this device, ESWL remains an outpatient procedure that is well tolerated, but it is not the only approach to treating stones (Tefekli A. & Cezayirli F., 2013). Ureteroscopy has made it possible to pass through the ureter to treat both ureteral and renal stones. Since the 1980s, ultrasound, laser, and electrohydraulic



Figure 14. Chaussy, Eisenberger and Forssman at work on the ESWL

lithotripsy have provided greater flexibility in targeting calculi based on their size and location. In contrast to ESWL, these methods require contact between the transducer and the calculus (Shah J. & Whitfield H. N., 2002).

In 1986, the development of a laser for fragmentation of ureteral calculi was started, and significant advances in laser fibers and power generation systems made laser lithotripsy the method of the choice for destruction of ureteral calculi (Tefekli A. & Cezayirli F., 2013).

The newest method approved for fragmentation of kidney, ureteral, and bladder calculi is pneumatic lithotripsy. The first device developed for this was a pneumatic device «Lithoclast» (Fig. 15). It was developed by a Swiss company in 1992 (Shah J. & Whitfield H. N., 2002). This device has a similar mechanism as a pneumatic jackhammer: fragmentation of stones is made by direct contact with a hard, rigid tube (Zheng W., & Denstedt J. D., 2000).

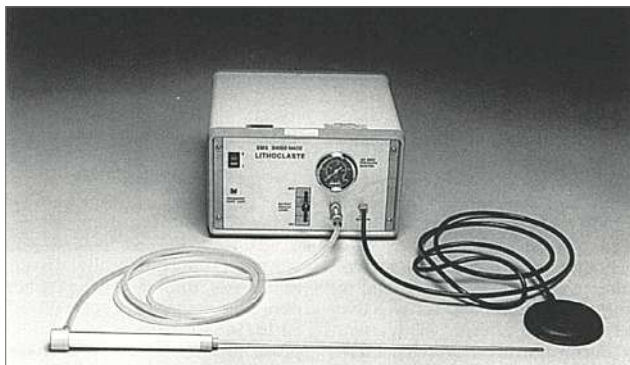


Figure 15. «Lithoclast» (1992)

In 2000, a modern surgical robot introduced by Intuitive Surgical Inc. (Sunnyvale, California) known as the da Vinci® Surgical System was first approved by the U.S. FDA for general laparoscopic surgery.

Robotic surgery has quickly entered the urological practice, because of its benefits, such as HD screen with three-dimensional visualization and zooming capabilities, which corrects the main drawback of laparoscopic surgery (loss of natural hand-eye coordination and intuitive movements felt by the surgeon). Moreover, the system uses motion scaling technology that filters out small, uncontrolled and unintentional movements of the surgeon's hands, providing a more stable

and focused approach to surgical processes. This enables the surgeon to reach a level of manipulative dexterity that would otherwise be unattainable (Siddiqui, K. M., & Albala, D. M., 2016).

So far, robotic technology has not been widely used to treat kidney stones due to the cost and limited ability to use this technique. Currently, Robotic-assisted surgery is limited to complex, large-volume stones or existing anatomical abnormalities in patients with urolithiasis (Siddiqui, K. M., & Albala, D. M., 2016).

Conclusions

Nowadays, urolithiasis is a global problem, and the prevalence of this disease increases every year. Despite the fact that different treatment methods have been developed over the years, there are differences in the clinical indications and effectiveness of each treatment option (Shafi H., Moazzami B., Pourghasem M., & Kasaeian A., 2016). Over the past two decades, endourology with minimally invasive procedures has become widespread and almost completely replaced open surgery, which is performed in less than 4% of patients with renal stones (Tefekli A. & Cezayirli F., 2013; Shafi H., Moazzami B., Pourghasem M., & Kasaeian A., 2016).

Percutaneous nephrolithotomy (PNL) has quickly become the «gold standard» treatment for all stones larger than 2 cm (Türk C. et al., 2023). The procedure is performed using the posterior calyx, usually in the upper or lower pole, depending on the location of the calculi and the closeness of the surrounding organs. After access is gained to the collecting system, the pathway to the renal pelvis is expanded using radiology. If complete stone removal is not possible, energy sources are used to break the calculus (Rodríguez, D. & Sacco D. E., 2015).

ESWL is a safe and effective method of treating most upper urinary tract stones (Coptcoat M. J. et al., 1986). Although ESWL is an effective method for many patients, there is a possibility that it may not work and further treatment may be necessary. Other procedures may have a higher success rate, although they are more invasive and, as a result, may cause more severe complications (Raj Persad, 2023).

With the development of endoscopic technologies, the treatment outcomes of US and

PNL are constantly improving. In recent years, there have been many new developments in this area, including new endoscope designs, more effective ancillary tools, improved treatment protocols, the introduction of robotic technology, the combination of ureteroscopy and percutaneous nephrolithotomy (endoscopic combined intrarenal surgery or percutaneous nephrolithotomy with transurethral lithotripsy), improved laser technology, etc. All of these new advances will further improve the effectiveness and safety of procedures, which will benefit patients (Li, J. K., Teoh, J. Y., & Ng, C. F., 2019).

Financing

This study had no financial support from state, public, or charitable organization.

Conflict of interests

The authors state that there is no conflict of interest.

Consent to publication

All contributors gave their consent for this article to be published.

ORCID ID and Author contributions

[0000-0002-6563-7008](https://orcid.org/0000-0002-6563-7008) (F) Nikitin Oleg

[0000-0001-6164-8634](https://orcid.org/0000-0001-6164-8634) (E) Samchuk Pavlo

[0009-0004-3737-2796](https://orcid.org/0009-0004-3737-2796) (A, D) Kراسиuk Oleksii

[0000-0001-9607-591X](https://orcid.org/0000-0001-9607-591X) (B) Korytskyi Andrii

[0000-0002-0617-1885](https://orcid.org/0000-0002-0617-1885) (C) Nasheda Serhii

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

- Пасечніков С. П., Возіанов С. О., Лісовий В. М., Костев Ф. І., Люлько О. О., Саричев Л. П., Стусь В. П., Федорук О. С., Нікітін О. Д., Бойко М. І., Гарагатий І. А., Андон'єва Н.М., Зайцев В. І., Кошарний В. В., Байло В. Д., Журавчак А. З., Клименко Я.М., Мітченко М. В., Швець В. Д., Шеремета Р. З., «Урологія» За редакцією професора С. П. Пасечнікова, с. 217, 2019
- Bultitude M. (2017). Urolithiasis around the world. *BJU international*, 120(5), 601. <https://doi.org/10.1111/bju.14033>
- Eknoyan, G. History of urolithiasis. *Clinic Rev Bone Miner Metab* 2, 177–185 (2004). <https://doi.org/10.1385/BMM:2:3:177>
- Wagner C. A. (2021). Etiopathogenic factors of urolithiasis. Factores etiopatogénicos de la urolitiasis. *Archivos espanoles de urologia*, 74(1), 16–23.
- López, M., & Hoppe, B. (2010). History, epidemiology and regional diversities of urolithiasis. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*, 25(1), 49–59. <https://doi.org/10.1007/s00467-008-0960-5>
- Tefekli, A., & Cezayirli, F. (2013). The history of urinary stones: in parallel with civilization. *TheScientificWorldJournal*, 2013, 423964. <https://doi.org/10.1155/2013/423964>
- Shah, J., & Whitfield, H. N. (2002). Urolithiasis through the ages. *BJU international*, 89(8), 801–810. <https://doi.org/10.1046/j.1464-410x.2002.02769.x>
- Abdel-Halim, R. E., Altwajjiri, A. S., Elfaqih, S. R., & Mitwalli, A. H. (2003). Extraction of urinary bladder stone as described by Abul-Qasim Khalaf Ibn Abbas Alzahrawi (Albucasis) (325-404 H, 930-1013 AD). A translation of original text and a commentary. *Saudi medical journal*, 24(12), 1283–1291.
- Riches E. (1968). The history of lithotomy and lithotripsy. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*, 43(4), 185–199.
- Ellis H. (1979). A history of bladder stone. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 72(4), 248–251. <https://doi.org/10.1177/014107687907200403>
- Rainer Engel, Sutchin Patel, Didusch Museum «Stone Disease» <https://www.urologichistory.museum/histories/urologic-conditions/stone-disease>
- Sutchin R. Patel and Stephen Y. Nakada. The Modern History and Evolution of Percutaneous Nephrolithotomy. *Journal of Endourology*. Feb 2015. 153-157. <http://doi.org/10.1089/end.2014.0287>
- Shafi, H., Moazzami, B., Pourghasem, M., & Kasaeian, A. (2016). An overview of treatment options for urinary stones. *Caspian journal of internal medicine*, 7(1), 1–6.
- Zheng, W., & Denstedt, J. D. (2000). Intracorporeal lithotripsy. Update on technology. *The Urologic clinics of North America*, 27(2), 301–313. [https://doi.org/10.1016/s0094-0143\(05\)70259-7](https://doi.org/10.1016/s0094-0143(05)70259-7)
- Türk C, Knoll T, Petrik A, Sarica K, Straub M, Seitz C. Guidelines on Urolithiasis 2023
- Rodríguez, D., & Sacco, D. E. (2015). Minimally invasive surgical treatment for kidney stone disease. *Advances in chronic kidney disease*, 22(4), 266–272. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2015.03.005>

Coptcoat, M. J., Webb, D. R., Kellett, M. J., Fletcher, M. S., McNicholas, T. A., Dickinson, I. K., Whitfield, H. N., & Wickham, J. E. (1986). The complications of extracorporeal shockwave lithotripsy: management and prevention. *British journal of urology*, 58(6), 578–580. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410x.1986.tb05888.x>

Extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) Expert reviewer, Professor Raj Persad, Consultant Urological Surgeon
Next review due December 2023

Siddiqui, K. M., & Albala, D. M. (2016). Robotic-assisted surgery and treatment of urolithiasis. *International journal of surgery (London, England)*, 36(Pt D), 673–675. <https://doi.org/10.1016/j.ijso.2016.11.031>

Li, J. K., Teoh, J. Y., & Ng, C. F. (2019). Updates in endourological management of urolithiasis. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association*, 26(2), 172–183. <https://doi.org/10.1111/iju.13885>

Сечокам'яна хвороба: від минулого до сучасного

Нікітін Олег¹, Самчук Павло¹, Красюк Олексій¹, Корицький Андрій¹, Нашеда Сергій²

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

²Міжнародний європейський університет, м. Київ

Address for correspondence:

Krasiuk Oleksii

E-mail: krasyuk778@gmail.com

Анотація: сечокам'яна хвороба (СКХ) – це поліетіологічне захворювання, пов'язане з порушенням обміну речовин і супроводжується утворенням каменів у сечових шляхах. На сьогоднішній день СКХ стала світовою проблемою, захворюваність зростає з кожним роком. Поширеність СКХ залежить від географічних, кліматичних, етнічних, дієтичних та генетичних факторів. Розповсюдженість СКХ верхніх сечових шляхів у 2–3 рази більша у чоловіків, ніж у жінок. Ризик утворення каменів протягом життя в середньому складає від 5 до 10%. Показники поширеності СКХ у різних регіонах варіюють від 1% до 20%. В країнах з високим рівнем життя, наприклад у Швеції, Канаді або США поширеність дуже висока і складає більше 10%. У деяких регіонах відзначається підвищення показників більш ніж на 37% за останні 20 років. В Україні СКХ посідає друге місце серед усіх урологічних захворювань, щорічно вперше реєструється понад 52 тис. хворих, а частота виникнення варіює від 30 до 45% від усієї урологічної патології. Здебільшого хворіють люди молодого віку, захворювання перебігає з явищами гострого та хронічного пієлонефриту та частими рецидивами СКХ (30–80 %). Такий перебіг СКХ призводить до виникнення ниркової недостатності, інвалідизації та смертності хворих. Утворення каменів у нирках є складним і поліетіологічним процесом, який включає ендогенні (вік, стать і спадковість) та екзогенні фактори (географічні умови, клімат, харчування). Відомі факти свідчать, що людство страждає від цього захворювання понад 7000 років. СКХ була добре відома протягом століть. Це чітко підтверджено різними археологічними знахідками, а також писаннями про хворобливі конкременти та терапевтичні процедури, які проводились із метою їх видалення. Враховуючи важливість та розповсюдження СКХ, в статті проведено огляд історичного становлення діагностики та лікування даної патології в різних регіонах світу. Проведено огляд методів діагностики та лікування починаючи з ранньої античності і до самих сучасних, які використовуються в наші дні.

Ключові слова: сечокам'яна хвороба, літотомія, літотрипсія, нирка, сечовий міхур.



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/>)

PEDIATRICS / ПЕДІАТРІЯ

UDC: 616.98:578.834COVID-19]-036.8-071-053.5/.6
[https://doi.org/10.32345/USMYJ.4\(142\).2023.112-120](https://doi.org/10.32345/USMYJ.4(142).2023.112-120)

Received: June 21, 2023

Accepted: October 24, 2023

Post-COVID-19 and other changes in the health status of children and adolescents associated with the transmission of COVID-19

Dmytryshyn Olha, Marushko Yurii

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Address for correspondence:

Dmytryshyn Olha

E-mail: dmytryshyn.olha@gmail.com

Abstract: determining the state of physical and psycho-emotional health of children and adolescents who have suffered from COVID-19 is an urgent diagnostic problem, the solution of which will provide an opportunity for early detection of long-term and distant consequences of the coronavirus disease. The aim is to analyze the frequency, duration, and clinical manifestations of post-COVID-19 in children and adolescents, as well as other changes in health status associated with having experienced COVID-19. Materials and methods: 155 children aged 6 to 18 took part in the study. Among them, 120 children with a confirmed diagnosis of COVID-19 in the anamnesis and a period after COVID-19 of more than 12 weeks (the main group) and 35 somatically healthy children of the same age who did not suffer from COVID-19 and formed the control group. The distribution of children in the main group took place taking into account the severity of COVID-19. Children who contracted mild COVID-19 formed the first group (n=49). Group II included children who suffered from COVID-19 of moderate severity (n=40). Group III included children who contracted COVID-19 with a severe course (n=31). General clinical (analysis of anamnesis data, objective examination, assessment of complaints and identification of post-covid symptoms), survey (assessment of the general state of health of children before and after COVID-19, assessment of the level of fatigue), statistical research methods (MedStat statistical packages, EZR). Results: post-COVID-19 was detected in 46 children (38.3%) of the main group. Among the children of the I group, the post-COVID-19 condition was determined in 10 children (20.4%), in the II group – in 14 (35.0%) children, and the III group – in 22 (71.0%) children. The median duration of the post-COVID-19 in the children of the I group was 3.5 months [3; 4], in the II group – 5 months, in the III group – 7 months ($p < 0.05$ between groups when performing multiple comparisons according to Dunn's test). The median duration of post-COVID-19 symptoms in children of the main group was 5 months. The average value (\bar{X}) and standard deviation ($\pm SD$) of the number of symptoms of post-COVID-19 in children of the main group were 5.17 ± 2.7 symptoms: in children of the I group – 1.70 ± 0.82 symptoms, in the II group – 4.29 ± 1.38 symptoms, in the III group – 7.32 ± 1.76 symptoms. The most frequently recorded post-COVID-19 symptoms were anxiety (15; 95% CI 9.1-22.0), increased fatigue (13.3; 95% CI 7.8-20.0), sleep disturbances (12.5; 95% CI 7.2-19.1), depressive disorders (11.7; 95% CI 6.5-18.1), impaired concentration of attention (10.8; 95% CI 5.9-17.1). Analysis of survey data on changes in physical and psychological/emotional health status revealed a worsening of outcomes after COVID-19 compared to the period before coronavirus disease. The median score on the Chalder fatigue scale in the children of the main group was

12, in the control group – 7 ($p < 0.001$ by the Wilcoxon W -test for two independent samples). Conclusions: Acute COVID-19 harms the health of children and adolescents, which can be manifested by the development of a post-COVID-19. The risk of developing post-COVID-19 depends on the degree of severity of the transferred coronavirus disease. The post-COVID-19 condition was detected in 71% of children who suffered from severe COVID-19, which is significantly higher compared to children who suffered from COVID-19 of mild and moderate severity. Children with COVID-19 scored worse on the Chalder Fatigue Scale than healthy children. There was also a tendency to worsen the assessment of the health status of children in a comparative analysis of the physical and psychological/emotional components before and after COVID-19.

Keywords: [Child](#), [COVID-19](#), [Health Status](#), [Post-Acute COVID-19 Syndrome](#), [SARS-Cov-2](#)

Introduction

It is known that the clinical picture of coronavirus disease in children is similar to adults, but is characterized by less pronounced symptoms and a small number of complications (Koloskova et al., 2021). The majority of authors agree that COVID-19 is a mild disease for children and adolescents while noting that the impact of COVID-19 on physical, and psycho-emotional health and quality of life are important and understudied aspects (Zimmerman et al., 2021; Gupta et al., 2022; Pellegrino et al., 2022).

There are three possible mechanisms for the termination of an acute episode of COVID-19, namely: complete recovery, the development of acute post-infectious complications such as multisystem inflammatory syndrome (MIS-C), neuro-psychiatric diseases, and the development of long-term COVID-19, or the so-called post-COVID-19 (Buonsenso et al., 2022). The consensus definition of post-COVID-19 in children and youth, proposed by the WHO, reads as follows: «is a post-COVID-19 condition occurring in young people with a confirmed history of SARS-CoV-2 infection, with at least one persistent physical symptom during a minimum of 12 weeks after initial testing that cannot be explained by an alternative diagnosis. Symptoms affect daily functioning, may develop after probable recovery from COVID-19, and change or recur over time» (Stephenson et al., 2022).

The pathogenesis of the development of the post-COVID state has not yet been fully understood (Morello et al., 2023). The main hypotheses of post-COVID-19 development and its long-term consequences are directly related to the features of the pathogenesis of the acute phase

of COVID-19. Also, other factors are assumed to play a key role in the pathogenesis of the post-covid state, namely: latent persistence of SARS-CoV-2 in body tissues, possible reactivation of herpes viruses, development of an imbalance of the immune response, intestinal dysbacteriosis, subcellular abnormalities in metabolic pathways (Morello et al., 2023; Marushko and Dmytryshyn, 2023).

The risk of developing a post-covid condition depends on many factors, namely, the severity of the transmitted COVID-19, the number of clinical manifestations during the acute episode of the coronavirus disease, the presence of concomitant diseases, and the premorbid background (Funk et al., 2022).

Clinical manifestations of post-COVID-19 are different and resemble manifestations of asthenic syndrome of other etiologies. Post-Covid-19 symptoms may include excessive weakness, anxiety, depressive disorders, headache, dizziness, incoordination, and others. In total, there are more than 70 symptoms associated with post-COVID-19 that can have a negative impact on the health of children and adolescents who have experienced the coronavirus disease. An urgent issue is the diagnosis and monitoring of such pathological changes (Morello et al., 2023).

The difficulties in diagnosing post-COVID-19 are related to the fact that no validated laboratory test in the clinical setting can definitively distinguish post-COVID-19 from conditions of other etiologies. At the same time, it is worth noting that changes in the state of health associated with COVID-19 can develop not only in children with post-covid manifestations. Given that the majority of post-COVID-19

symptoms are nonspecific and widespread in the pediatric population, most children may not even associate these symptoms with having experienced COVID-19 or may not notice them at all (Zimmerman et al., 2021). That is why determining the state of physical and psycho-emotional health of children and adolescents who have suffered from COVID-19 is, therefore, an urgent diagnostic problem, intending to study the biopsychosocial effect of COVID-19 and early detection of long-term and distant consequences of the coronavirus disease, as within the post-COVID-19 state. 19 and beyond (Sykes et al., 2021).

Aim

The aim of the research is to analyze the frequency, duration, and clinical manifestations of post-COVID-19 in children and adolescents, as well as other changes in health status associated with having experienced COVID-19.

Materials and Methods

155 children aged 6 to 18 took part in the study. Among them, 120 children with a confirmed diagnosis of COVID-19 in the anamnesis and a period after COVID-19 of more than 12 weeks (main group) and 35 somatically healthy children of the same age who did not suffer from COVID-19 and formed the control group. Also, the distribution of children in the main group took place taking into account the severity of the course of the coronavirus disease (following Order No. 762 dated 02.04.2020 «On the approval of the protocol «Providing medical assistance for the treatment of the coronavirus disease (COVID-19)»). Children who contracted mild COVID-19 formed the first group (n=49). Group II included children who suffered from COVID-19 of moderate severity (n=40). Group III included children who contracted COVID-19 with a severe course (n=31). The age and gender distribution of the groups was uniform.

Criteria for involvement in the study – age 6-18 years; a confirmed diagnosis of COVID-19 (positive PCR of a nasopharyngeal sample or a rapid test for SARS-CoV-2 antigen) in the anamnesis and a period after COVID-19 of more than 12 weeks. Also, somatically healthy children of the same age who did not suffer from COVID-19 were included in the study. Informed consent of the

patients (children's parents or their guardians) was obtained for the research.

Criteria for not involving patients in the study – preschool age; acute and chronic diseases in the exacerbation stage; concomitant diseases (cardiovascular, digestive, urinary, nervous, endocrine systems) that were diagnosed before COVID-19 and burdened the premorbid background; lack of informed consent of the child or the child's parents/legal representatives to participate in the study.

In the course of the study, the following research methods were used: general clinical (analysis of anamnesis data, objective examination, assessment of complaints and detection of post-covid symptoms), questionnaire (assessment of the general state of health of children before and after COVID-19, assessment of the level of fatigue), statistical methods of information processing (statistical packages MedStat, EZR).

For patient questionnaires, a modified questionnaire for assessing the consequences of the transferred COVID-19 developed based on the «Long-COVID Pediatric Survey» and proposed by the International Severe Acute Respiratory and Emerging Infection Consortium (ISARICA), was used. According to the questions of the questionnaire, it was suggested to note the presence or absence of post-covid manifestations, to give answers to questions about comparing the state of physical and psychological/emotional health before and after the coronavirus disease. Interpretation of the results was carried out according to the standard method: absolute values, frequency of post-covid manifestations, and their duration were determined.

To compare the assessment of the health status of the children from the main group and the control group, a questionnaire was conducted according to the Chalder fatigue scale. The questionnaire includes 11 questions about problems related to feelings of fatigue, weakness, lack of energy, and memory impairment. The interpretation of the obtained results was carried out according to the method described by the author (Cella and Chalder., 2010).

Statistical processing of the research results was carried out using statistical packages «MedStat v5.2» and EZR v. 1.54 (graphical user interface for

R statistical software version 4.0.3, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) (Kanda, 2013). The critical level of significance (p) when comparing the studied groups is $p < 0.05$.

The research protocol, as well as the text of the informed consent for participation in the research for parents/guardians and children, was approved at the meeting of the Commission on Bioethical Expertise at the Bogomolets National Medical University.

Results

Analysis of the frequency of detection of the post-COVID-19 condition in children showed that post-COVID-19 was detected in 46 children (38.3%) of the main group. Among the children of the I group, the post-covid state was determined in 10 children (20.4%), in the II group – in 14 (35.0%) children, and in the III group – in 22 (71.0%) children (statistically significant difference between the I and III ($p < 0.001$) and II and III ($p = 0.018$) groups according to the MLH procedure).

The median duration of the post-covid state in children of the I group was 3.5 months [3; 4], in children of the II group – 5 months [4; 6], in the III group – 7 months [5; 8] ($p < 0.05$ between groups according to Dunn's test). In general, in the main group, the duration of post-COVID-19 symptoms was 5 months [4; 7]. Spearman's rank correlation index (r) between the duration of the post-covid state and the degree of severity of the transferred COVID-19 was 0.726, which indicates a positive strong rank correlation between these characteristics ($p < 0.001$).

The average value (\bar{X}) and standard deviation ($\pm SD$) of the number of symptoms of the post-COVID-19 condition in the children of the main group was 5.17 ± 2.7 symptoms. In children of the I group, this indicator was 1.70 ± 0.82 symptoms, in the II group – 4.29 ± 1.38 symptoms, in the III group – 7.32 ± 1.76 symptoms ($p < 0.01$ between groups according to Scheffe's method of multiple comparisons). Correlation analysis of the relationship between the number of clinical manifestations of the post-covid state and the degree of severity of COVID-19 revealed a positive strong rank correlation relationship (Spearman's rank correlation coefficient $r = 0.851$, $p < 0.001$). The table presents the frequency of clinical mani-

Table 1. Frequency of clinical manifestations post-COVID-19 in children of the main group (abs., %, 95% CI)

№	Symptom/sign	Absolute number (abs.)	Relative number (%, 95% CI)
<i>I. Psychoneurological changes</i>			
1.	Fatigue	16	13,3 (7,8-20,0)
2.	Angry	12	10,0 (5,3-16,0)
3.	Anxiety	18	15,0 (9,1-22,0)
4.	Depressive disorders	14	11,7 (6,5-18,1)
5.	Sleep disturbance	15	12,5 (7,2-19,1)
6.	Headache	10	8,3 (4,0-14,0)
7.	Dizziness	12	10,0 (5,3-16,0)
8.	Memory loss	7	5,8 (2,3-10,8)
9.	Impaired concentration of attention	13	10,8 (5,9-17,1)
10.	Pins and needles, numbness	3	2,5 (0,5-6,1)
11.	Movement coordination disorders	1	0,8 (0,0-0,3)
12.	Episodes of loss of consciousness	2	1,7 (0,2-4,8)
<i>II. Cardiovascular manifestations</i>			
13.	Chest pain	8	6,7 (2,9-11,9)
14.	Palpitations	6	5,0 (1,8-9,7)
15.	Variations in heart rate	4	3,3 (0,9-7,3)
<i>III. Respiratory signs</i>			
16.	Nasal congestion	4	3,3 (0,9-7,3)
17.	Sore throat	4	3,3 (0,9-7,3)
18.	Dyspnea	11	9,2 (4,6-15,0)
19.	Cough	6	5,0 (1,8-9,7)
<i>IV. Gastrointestinal manifestations</i>			
20.	Abdominal pain	5	4,2 (1,3-8,5)
21.	Nausea/vomiting	4	3,3 (0,9-7,3)
22.	Diarrhea	1	0,8 (0,0-0,3)
23.	Constipation	2	1,7 (0,2-4,8)
<i>V. Sensory disorders</i>			
24.	Altered smell/taste	12	10,0 (5,3-16,0)
25.	Loss of appetite	8	6,7 (2,9-11,9)

Table 1. (continued).

№	Symptom/sign	Absolute number (abs.)	Relative number (%; 95% CI)
26.	Ophthalmologic (blurred vision, photophobia, «dry eye syndrome»)	4	3,3 (0,9-7,3)
27.	Tinnitus, earache or vertigo	5	4,2 (1,3-8,5)
<i>VI. Skin signs</i>			
28.	Hyperhidrosis	7	5,8 (2,3-10,8)
29.	Rashes	1	0,8 (0,0-0,3)
30.	Hair loss	4	3,3 (0,9-7,3)
<i>VII. Others</i>			
31.	Myalgia/arthritis	10	8,3 (4,0-14,0)
32.	Fever	2	1,7 (0,2-4,8)
33.	A feeling of chills	7	5,8 (2,3-10,8)

festations of post-COVID-19 in children of the main group (n=120).

As can be seen from Table 1, the most frequently reported post-COVID-19 symptoms were anxiety (15%), fatigue (13.3%), sleep disturbances (12.5%), depressive disorders (11.7%), and impaired concentration of attention (10.8%). With a frequency of 10% – altered smell/taste, dizziness, and angry feelings were detected. The frequency of other symptoms was less than 10%. The most rarely recorded manifestations were movement coordination disorders (0.8%), episodes of loss of consciousness (1.7%), diarrhea (0.8%), constipation (1.7%), the appearance of a rash (0.8%), and fever (1.7%).

For comparative analysis of the health status of children who contracted COVID-19, a survey was conducted based on the above-mentioned modified questionnaire for assessing the consequences of having experienced COVID-19. The questionnaire included blocks of questions asking respondents to answer and compare their physical and psychological/emotional health status before and after COVID-19. The evaluation scale included 5 points: «very poor», «poor», «Ok», «good», and «very good».

The results of comparing the state of physical health before and after COVID-19 in the children

of the main group were as follows. It was found that before the acute illness of COVID-19, children considered their state of health mainly as «Ok» (30 children, 25%, 95% CI 17.6-33.2), «good» (68 children, 56.7%, 95% CI 47.6-65.5) and «very good» (22 children, 18.3%, 95% CI 11.9-25.8). After the coronavirus disease, none of the interviewed patients defined the state of their physical health as «good» or «very good». Instead, the majority of children rated it as «poor» (84 children, 70%, 95% CI 61.4-77.9), «very poor» (19 children, 15.8%, 95% CI 9.8-23.0) and «Ok» (17 children, 14.2%, 95% CI 8.5-21.0). To the question «Have you recovered your health after COVID-19?» only 15 (12.5%) children answered affirmatively.

The results of a comparative analysis of the state of psychological/emotional health before and after COVID-19 in children of the main group showed that before COVID-19 15 children (12.5%, 95% CI 7.2-19.1) assessed their state health as «very good», 91 children (75.8%, 95% CI 67.7-83.1) as «good» and 14 children (11.7%, 95% CI 6.5-18.1), as «Ok». After suffering from COVID-19, the proportion of children who rated their psychological health as «very good» (0 children) and «good» (8 children, 6.7%, 95% CI 2.9-11.9) decreased. The largest number of children (79 children, 65.8%, 95% CI 57.0-74.1) rated the psychological/emotional component of health as «Ok». There was a group of children who defined the state of psychological health as «poor» (27 children, 22.5%, 95% CI 15.4-30.5) and «very poor» (6 children, 5.0%, 95% CI 1.8-9.7), which was not detected before the acute episode of COVID-19. Thus, analysis of survey data on changes in physical and psychological/emotional health status revealed a worsening of outcomes after COVID-19 compared to pre-coronavirus disease.

We also assessed the state of health of children who suffered from COVID-19 according to the Chalder fatigue scale. The median score on this scale in the children of the main group was 12 [10; 16], in the control group – 7 [6; 8] ($p < 0.001$ by the Wilcoxon W-test for two independent samples). In the I group, this indicator was 10 points [8; 12], in the II group – 14 points [11; 16], in the III group – 16 [15; 17] ($p < 0.05$ between groups according to Dunn's test). The obtained data indicate worse

health characteristics of children who suffered from COVID-19, compared to children who did not suffer from SARS-CoV-2 infection. Correlation analysis of the relationship between the results of the Chalder fatigue scale and the degree of severity of the experienced COVID-19 revealed a strong positive rank correlation relationship (Spearman's rank correlation coefficient $r=0.777$, $p<0.05$).

Discussion

Our results of the frequency of post-covid conditions in children are consistent with the results of studies conducted by other scientists. From a review of the literature, it is known that the prevalence of post-COVID-19 in children is very different according to the data of different authors. For example, data from a meta-analysis that included 17 studies ($n=23,141$) with a mean follow-up period of 125 days reported that the prevalence of post-covid status among children varied from 15%–47% (Behnood et al., 2022). Another meta-analysis determined the prevalence of the post-covid condition to be between 4% and 66% (Zimmerman et al., 2021). Data from a systematic review that included 21 studies with the participation of 80,071 children reported a post-COVID-19 prevalence rate of 25.2% (95% CI 18.2% to 33.0%). It is also indicated that the severe form of the experienced COVID-19 increases the risk of developing a post-covid condition, and the prevalence of symptoms depends to a large extent on how much time has passed since the acute illness of COVID-19 (Lopez-Leon et al., 2022). Data from a review of studies examining the duration of the post-COVID-19 state in children showed that in most children post-COVID-19 symptoms disappear within 1–5 months (Borch et al., 2022). However, it is noted that some symptoms may persist a year after the diagnosis of COVID-19 (Lopez-Leon et al., 2022).

The most common post-COVID-19 manifestations in children were psychoneurological changes, including general weakness, mood changes, and increased fatigue. The prevalence of fatigue among children with post-convulsive conditions ranged from 0.7 to 84.4% (Funk et al., 2022; Lopez-Leon et al., 2022; Radtke et al., 2021; Stephenson et al., 2021). Headache and cognitive problems were found in 35% and 26%

of children, respectively (Kumar and Jat, 2023). Sleep disturbances were reported in 2–63% of children (Zimmerman et al., 2021; Lopez-Leon et al., 2022; Kumar and Jat, 2023). Data from a 2022 systematic review indicated that the most common clinical manifestations of post-traumatic stress disorder were sadness, tension, anger, depression, and anxiety (16.50%) (Lopez-Leon et al., 2022).

The data we obtained are consistent with the findings of other studies, which also revealed deterioration of physical and psychological health in children and young people after acute COVID-19 (Pereira et al., 2023).

Thus, according to the results of our study, the presence of the influence of the transferred coronavirus disease on the health of children and adolescents was established. These changes were characterized by the development of a post-covid state, worsening of the results of comparing the state of physical, psychological/emotional health before and after COVID-19, and worse results on the Chalder fatigue scale, compared to children who did not suffer from COVID-19. The obtained data must be taken into account when prescribing medical and rehabilitation measures for children who have contracted COVID-19 and also have clinical manifestations of a post-covid condition. The prospect of further study of the topic consists of finding methods for correcting the health status of children after COVID-19 and studying their effectiveness.

Conclusions

1. Acute COVID-19 has a negative impact on the health of children and adolescents, which can be manifested by the development of a post-COVID-19 condition. Among children who experienced COVID-19, 38.3% of children were found to have post-COVID-19, with a median duration of clinical manifestations of 5 months and a mean number of symptoms of 5.17 ± 2.7 . The most frequently recorded symptoms of post-COVID-19 among the children who have had COVID-19, were anxiety (15%), fatigue (13.3%), sleep disturbances (12.5%), depressive disorders (11.7%), and impaired concentration of attention (10, 8%).

2. The risk of post-COVID-19 development depends on the degree of severity of the transferred

coronavirus disease. The post-COVID-19 condition was detected in 71% of children who suffered from severe COVID-19, which is significantly higher compared to children who suffered from COVID-19 of mild and moderate severity. A positive strong rank correlation was determined between the duration of symptoms, the number of clinical manifestations of the post-covid state, and the degree of severity of COVID-19.

3. Children with COVID-19 scored worse on the Chalder fatigue scale than healthy children. There was also a tendency to worsen the assessment of the health status of children in a comparative analysis of the physical and psychological/emotional components before and after COVID-19. Before the coronavirus disease, children rated their physical health status mainly as «normal», «good» and «very good». After the coronavirus disease, the majority of children (85.8%) rated it as «poor» and «very poor». After

acute COVID-19, the proportion of children who rated their psychological health as «very good» and «good» decreased. There was a group of children who defined their state of psychological health as «poor» and «very poor», which was not detected before COVID-19.

Financing

This study did not receive funding.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Consent to publication

Consent was obtained from participants included in the study.

ORCID ID and authors contribution

0000-0002-5550-7234 (B, C, D) Olha Dmytryshyn

0000-0001-8066-9369 (A, E, F) Yurii Marushko
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

- Behnood SA, Shafran R, Bennett SD, et al. Persistent symptoms following SARS-CoV-2 infection amongst children and young people: A meta-analysis of controlled and uncontrolled studies. *J Infect.* 2022;84:158–70.
- Borch, L., Holm, M., Knudsen, M., Ellermann-Eriksen, S., & Hagstroem, S. (2022). Long COVID symptoms and duration in SARS-CoV-2 positive children—a nationwide cohort study. *European journal of pediatrics*, 181(4), 1597-1607.
- Buonsenso, D., Gennaro, L. D., Rose, C. D., Morello, R., D’Ilario, F., Zampino, G., ... & Valentini, P. (2022). Long-term outcomes of pediatric infections: from traditional infectious diseases to long Covid. *Future microbiology*, 17(7), 551-571.
- Cella, M., & Chalder, T. (2010). Measuring fatigue in clinical and community settings. *Journal of psychosomatic research*, 69(1), 17–22.
- Funk AL, Kuppermann N, Florin TA, et al. Pediatric Emergency Research Network–COVID-19 Study Team. Post-COVID-19 conditions among children 90 days after SARS-CoV-2 infection. *JAMA Netw Open.* 2022;5:e2223253.
- Gupta, M., Gupta, N., & Esang, M. (2022). Long COVID in Children and Adolescents. The primary care companion for CNS disorders, 24(2), 21r03218.
- Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software ‘EZR’ for medical statistics. *Bone Marrow Transplant.* 2013;48:452–458.
- Koloskova, O. K., Kramarov, S. O., Bilous, T. M., Ivanova, L. A., Kaminska, T. M., Nezghoda, I. I., ... & Lobortas, Yu. I. (2021). Osoblyvosti perebihu koronavirusnoi infektsii COVID-19 u ditei Ukrainy; Rechkina COVID-19 ta postkovidnyi syndrom u ditei z bronkhialnoiu astmoiu
- Kumar, P., & Jat, K. R. (2023). Post-COVID-19 Sequelae in Children. *Indian Journal of Pediatrics*, 90(6), 605-611.
- Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Ayuzo Del Valle NC, et al. Long-COVID in children and adolescents: a systematic review and meta-analyses. *Sci Rep.* 2022;12:9950.
- Marushko YuV, Dmytryshyn OA. (2023). Evaluation of the effectiveness of the magnesium-potassium complex in correcting the health status of children who have suffered from COVID-19. *Modern Pediatrics. Ukraine.* 4(132): 7-15.
- Morello R, Martino L, Buonsenso D. Diagnosis and management of post-COVID (Long COVID) in children: a moving target. *Curr Opin Pediatr.* 2023 Apr 1;35(2):184-192. doi: <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000001221>. Epub 2023 Jan 23. PMID: 36660968; PMCID: PMC9994801.
- Pellegrino, R., Chiappini, E., Licari, A., Galli, L., & Marseglia, G. L. (2022). Prevalence and clinical presentation of long COVID in children: a systematic review. *European journal of pediatrics*, 181(12), 3995–4009.

Pereira, S. M. P., Nugawela, M. D., Rojas, N. K., Shafran, R., McOwat, K., Simmons, R., ... & Stephenson, T. (2023). Post-COVID-19 condition at 6 months and COVID-19 vaccination in non-hospitalised children and young people. *Archives of Disease in Childhood*, 108(4), 289-295.

Radtke T, Ulyte A, Puhan MA, Kriemler S. Long-term symptoms after SARS-CoV-2 infection in children and adolescents. *JAMA*. 2021;326:869–71.

Stephenson, T., Allin, B., Nugawela, M. D., Rojas, N., Dalrymple, E., Pinto Pereira, S., Soni, M., Knight, M., Cheung, E. Y., Heyman, I., CLoCk Consortium, & Shafran, R. (2022). Long COVID (post-COVID-19 condition) in children: a modified Delphi process. *Archives of disease in childhood*, 107(7), 674–680.

Stephenson T, Shafran R, De Stavola B, et al. CLoCk Consortium members. Long COVID and the mental and physical health of children and young people: National matched cohort study protocol (the CLoCk study). *BMJ Open*. 2021;11:e052838.

Sykes, D. L., Holdsworth, L., Jawad, N., Gunasekera, P., Morice, A. H., & Crooks, M. G. (2021). Post-COVID-19 symptom burden: What is long-COVID and how should we manage it?. *Lung*, 199(2), 113-119.

Zimmermann P, Pittet LF, Curtis N. How Common is Long COVID in Children and Adolescents? *Pediatr Infect Dis J*. 2021 Dec 1;40(12):e482-e487. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000003328>. PMID: 34870392; PMCID: PMC8575095.

Пост-COVID-19 та інші зміни стану здоров'я дітей і підлітків, асоційовані з перенесенням COVID-19

Дмитришин Ольга, Марушко Юлія

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

Address for correspondence:

Dmytryshyn Olha

E-mail: dmytryshyn.olha@gmail.com

Анотація: визначення стану фізичного та психоемоційного здоров'я дітей і підлітків, які перенесли COVID-19 є актуальною діагностичною проблемою, вирішення якої дасть можливість раннього виявлення довгострокових і віддалених наслідків коронавірусної хвороби. Мета – проаналізувати частоту, тривалість, клінічні прояви пост-COVID-19 у дітей та підлітків, а також інші зміни стану здоров'я, асоційовані з перенесенням COVID-19. Матеріали і методи: у дослідженні взяли участь 155 дітей віком від 6 до 18 років. Серед них 120 дітей з підтвердженим діагнозом COVID-19 в анамнезі та терміном після COVID-19 більше 12 тижнів (основна група) і 35 соматично здорових дітей того ж віку, які на COVID-19 не хворіли (група контролю). Було використано загальноклінічний (аналіз даних анамнезу, об'єктивного обстеження, оцінка скарг та виявлення симптомів постковіду), опитувальний (оцінка загального стану здоров'я дітей до і після COVID-19, оцінка рівня втомлюваності), статистичний методи дослідження (статистичні пакети MedStat, EZR). Результати: пост-COVID-19 було виявлено у 46 дітей (38,3%) основної групи. Серед дітей I групи постковідний стан визначався у 10 дітей (20,4%), в II групі – у 14 (35,0%) дітей та у III групі – у 22 (71,0%) дітей. Медіана тривалості постковідного стану у дітей I групи становила 3,5 місяців, у дітей II групи – 5 місяців [4; 6], у III групі – 7 місяців ($p < 0,05$ між групами при проведенні множинних порівнянь за критерієм Данна). Медіана тривалості симптомів пост-COVID-19 у дітей основної групи становила 5 місяців. Середнє значення (\bar{X}) та стандартне відхилення ($\pm SD$) кількості симптомів постковідного стану у дітей основної групи складало $5,17 \pm 2,7$ симптомів: у дітей I групи – $1,70 \pm 0,82$ симптомів, у II групі – $4,29 \pm 1,38$ симптомів, у III групі – $7,32 \pm 1,76$ симптомів. Найчастіше реєструвалися такі симптоми пост-COVID-19, як тривожність (15; 95% ВІ 9,1-22,0), підвищена втомлюваність (13,3; 95% ВІ 7,8-20,0), порушення сну (12,5; 95% ВІ 7,2-19,1), депресивні розлади (11,7; 95% ВІ 6,5-18,1), порушення

концентрації уваги (10,8; 95% ВІ 5,9-17,1). Аналіз даних опитування щодо змін фізичного і психологічного/емоційного стану здоров'я виявив погіршення результатів після COVID-19 в порівнянні зі станом до коронавірусної хвороби. Медіана балів за шкалою втоми за Чалдер у дітей основної групи становила 12, у групі контролю – 7 ($p < 0,001$ за W -критерієм Вілкоксона для двох незалежних вибірок). Висновки: гострий COVID-19 чинить негативний вплив на стан здоров'я дітей та підлітків, що може проявлятися розвитком постковідного стану. Ризик розвитку пост-COVID-19 залежить від ступеню тяжкості перенесеної коронавірусної хвороби. Постковідний стан виявлявся у 71% дітей, які перенесли COVID-19 з тяжким перебігом, що достовірно вище в порівнянні з дітьми, які перенесли легкий та середнього ступеня тяжкості COVID-19. У дітей, які перенесли COVID-19, відмічались гірші показники за шкалою втоми за Чалдер, ніж у здорових дітей. Також відмічалась тенденція до погіршення оцінки стану здоров'я дітей при порівняльному аналізі фізичної та психологічної/емоційної складової до та після COVID-19.

Ключові слова: діти, COVID-19, стан здоров'я, пост-COVID-19 синдром, SARS-CoV-2.



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 613.25:616-008.6]-06-07-053.5/.6

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.4\(142\).2023.121-128](https://doi.org/10.32345/USMYJ.4(142).2023.121-128)

Received: July 08, 2023

Accepted: October 02, 2023

The comprehensive assessment of the prevalence of metabolic syndrome in obese children and adolescents

Aliusef Maïia, Churylina Alina

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

Adress for correspondence:

Aliusef Maïia

E-mail: mayalsef@gmail.com

Abstract: childhood obesity is recognized as a significant health concern by the WHO, but not all obese individuals face the same risk of cardiometabolic disorders. This study aims to diagnose metabolic syndrome (MetS) in obese children according to various known definitions and to determine the influence of all five definitions of MetS on insulin resistance using logistic regression models. The observational cross-sectional study on 82 children aged 12 to 17 with obesity was conducted at the Children's Clinical Hospital No.6 in Kyiv. MetS was established according to five main definitions. All biochemical analyses were performed using the enzymatic colorimetric method by Cobas 6000, Roche Diagnostics (Switzerland). The prevalence of MetS among children with obesity was higher using the de Ferranti et al. (76.8%) definition and the lower using Viner et al. definition (29.3%), $p=0.023$. The construction of a logistic regression model showed that having all the components of MetS according to different definitions, children and adolescents are likely to have a HOMA-2 above 2.26 (AUC more significant than 0.5, $p<0.05$). Different prevalence of MetS was found, depending on the different approaches to diagnosis. The construction of a logistic regression model showed that the parameters of the metabolic syndrome influence the risk of high HOMA-2 IR using four of five definitions.

Keywords: [Body Mass Index](#), [Insulin Resistance](#), [Metabolic Syndrome](#), [Paediatric Obesity](#), [Waist Circumference](#)

Introduction

According to WHO estimates in 2016, more than 340 million children and adolescents aged 5-19 were overweight or obese (WHO, 2021). This rapid rise in obesity prevalence is attributed to increased consumption of high-energy foods high in fat and sugar, growing urbanization, and changing modes of transport (Jebeile et al., 2022). Childhood obesity is associated with a high risk of disability and premature mortality in adulthood (DeBoer, 2019). As the prevalence of obesity increases, the number of comorbidities associated with this condition also increase (Lim & Boster, 2023). However, not all obese people have an

equivalent risk of cardiometabolic disorders such as hypertension, dyslipidemia, hyperglycemia, etc (Drozd et al., 2021). Studies are showing that about 50% of obese adults are «metabolically healthy» if health is assessed by the absence of any criteria of the metabolic syndrome (MetS) and only 5% are «metabolically healthy» if any of the components of the MetS are absent and insulin sensitivity is normal (Smiths et al., 2019). In a previous study of clustering children with MetS, it was shown that 20% of children did not have insulin resistance (IR), although they had other cardiometabolic disorders such as dyslipidemia or hypertension (Aliusef et al., 2022). Although there

is no single definition for a complication of obesity as metabolic syndrome in children (Reisinger et al., 2021). However, basically, all the definitions include at least three of the following criteria: obesity (central or abdominal), dyslipidemia, high blood pressure, impaired glucose tolerance, or insulin resistance (Aguilar-Gomez et al., 2020; Fernandez-Aparicio et al., 2021).

Aim

The aim of this study is to define the metabolic syndrome in obese children according to various known definitions and to identify a group that does not belong to the metabolic syndrome and which can be classified as «metabolically healthy obese» because it has one or two cardiometabolic disorders. In this article, we use a logistic regression model to consider which of the five definitions of diagnostic of MetS most affects the development of insulin resistance.

Materials and methods

The observational cross-sectional study on 82 children aged 12 to 17 with obesity was conducted at the Rheumocardiology Department of Children’s Clinical Hospital No.6 in Kyiv. Inclusion criteria: alimentary obesity which body mass index (BMI)≥95 percentiles according to reference

standards depending on age and gender (CDC, 2022). Exclusion criteria: patients with obesity, associated with genetic syndromes (Littleton et al., 2020). Metabolic syndrome (MetS) was established according to the criteria of five different sources: Adult Treatment Panel III (ATPIII) criteria modified for age (hereafter referred to as Cook et al.), Viner et al., de Ferranti et al., Ford et al., IDF Consensus Group (Aguilar-Gomez et al., 2020; Fernandez-Aparicio et al., 2021).

Table 1 summarizes five definitions of metabolic syndrome in children and adolescents.

Waist circumference (WC) was determined according to growth charts for British children (Rigamonti et al., 2023). Ambulatory blood pressure monitoring was performed using ABM-04 («Meditech», Hungary) and was estimated according to percentile tables (Brady et al., 2019). Measurement of lipid metabolism parameters included total cholesterol (TC), triglycerides (TG), high-density lipoproteins (HDL-C), low-density lipoproteins (LDL-C), very low-density lipoproteins (VLDL-C), atherogenic coefficient (AC) (Sanin et al., 2022).

Insulin resistance was determined by an update homeostatic model of insulin resistance (HOMA-

Table 1. Definitions of metabolic syndrome

	Cook et al.	Viner et al.	de Ferranti et al.	Ford et al.	IDF
Age, years	12-19	2-18	12-19	12-17	10-16
Absolutely required					WC≥90 th percentile
Criteria	Any three of the criteria below	Any three of the criteria below	Any three of the criteria below	Any three of the criteria below	Obesity plus two of the criteria below
Obesity	WC≥90 th percentile	BMI ≥ 95 percentile	WC > 75 th percentile	WC≥90 th percentile	WC≥90 th percentile
Dyslipidemia	TG≥1.24 mmol/L or HDL-C < 1.03 mmol/L	TG ≥ 1.75 mmol/L or HDL-C < 0.9 mmol/L or high TC ≥95 th percentile	TG≥1.1 mmol/L or HDL-C ≤ 1.3 mmol/l	TG≥1.24 mmol/L or HDL-C < 1.03 mmol/L	TG≥1.24 mmol/L or HDL-C < 1.03 mmol/L
Hypertension	systolic BP or diastolic BP ≥90 th percentile	systolic BP ≥95 th percentile	systolic BP > 90 th percentile or diastolic BP > 90 th percentile	systolic BP > 90 th percentile or diastolic BP > 90 th percentile	systolic BP ≥ 130 mmHg or diastolic BP ≥ 85 mmHg

Table 1. (continued).

	Cook et al.	Viner et al.	de Ferranti et al.	Ford et al.	IDF
Hyperglycemia or hyperinsulinemia	FG ≥ 6.11 mmol/L	fasting hyperinsulinemia: pre-pubertal period it is >15 mU/l, mid-puberty >30 mU/l, post-pubertal hyperinsulinism >20 mU/l; impaired FG ≥ 6.1 mmol/L; impaired glucose tolerance: glucose at 120 min ≥ 7.8 mmol/L	FG ≥ 6.1 mmol/L	FG ≥ 5.6 mmol/L	FG ≥ 5.6 mmol/L (or known type 2 diabetes mellitus)

WC – waist circumference, BMI – body mass index, TG – triglycerides, HDL-C – high-density lipoproteins, BP – blood pressure, FG – fasting glucose.

2 IR), which include beta-cell function (%B) and insulin sensitivity (%S), and calculated on [<http://www.ocdem.ox.ac.uk/>]. The HOMA-2 IR cut-off value was proposed > 2.26 (Aliusef et al., 2022). All biochemical analyses were performed using the enzymatic colorimetric method by Cobas 6000, Roche Diagnostics (Switzerland). The statistical analysis was performed using EZR version 1.61 (November 11, 2022). The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the institution mentioned in the work. Informed consent of the child’s parents was obtained for the study.

Results

A total of 82 children and adolescents aged 12-17 years old (mean age 14.8±0.14) underwent assessments. The study group consisted of more males – 84.1% (n=69) than females – 15.9% (n=13). Median BMI was found to be 30.56±0.69 (95% CI 29.63-31.26) and median WC was 92.5±1.45 (95% CI 91-95) (Table 2).

The percentage prevalence of MetS found for the five definitions is shown in Table 3.

MetS is defined by the presence of 3 or more criteria, including obesity. In this study the prevalence of MetS among children with obesity was higher using the de Ferranti et al. (76.8%) definition and the lower using Viner et al. definition (29.3%). A comparison of the different criteria for

Table 2. Characteristics of the study group

Subject variables	Me±m	95%CI
BMI (kg/m ²)	30.56±0.69	29.63-31.26
WC (cm)	92.5±1.45	91-95
TC (mmol/L)	3.8±0.16	3.59-4.06
TG (mmol/L)	1.06±0.11	0.87-1.21
HDL-C (mmol/L)	1.11±0.05	1.05-1.2
Glucose (mmol/L)	4.78±0.08	4.08-4.92
Insulin (mIU/mL)	19.22±2.39	16.46-22.9
HOMA-2 IR	2.44±0.20	2.09-2.83
%B	208.95±13.39	169.7-231.6
%S	41.15±5.34	34.8-48.6
Average daily systolic BP (mmHg)	132±2.5	127-135
Average daily diastolic BP (mmHg)	68±1.57	65-72

Table 3. Prevalence of MetS according to different definitions

Definition	Prevalence % (n=82)
de Ferranti et al.	76.8% (n=63)
Cook et al.	70.7% (n=58)
Ford et al.	69.5% (n=57)
IDF	53.7% (n=44)
Viner et al.	29.3% (n=24)

*Analysis of variance. A chi-square (X²) test of multiple comparisons (Chi-square=14.18, k=4, p=0.007).

defining MetS showed a significant difference in the prevalence of MetS between Viner et al. and de Ferranti et al. (Chisquare=11.29, $p=0.023$). No significant difference was found when other combinations of criteria were analyzed ($p>0.05$).

The prevalence of MetS criteria using different definitions is shown in Fig.1.

Most of the obese children, i.e. 28% (n=23) had just one criterion by Viner et al. definition. In opposition, the most obese children with all five criteria were found according to de Ferranti – 17% (n=14). The prevalence of the children who have two criteria according to the definition of Viner et al. was 42.7%, by Ford’s et al. – 29.2%, Cook et al. – 25.6%, IDF – 24.4% and de Ferranti et al. – 18.3%. Using the logistic regression model the dependence of HOMA-2 IR > 2.26 (Y) and metabolic syndrome parameters ($X_1, X_2 \dots X_5$) according to five different definitions was established. ROC curves were plotted with all definitions (AUC greater than 0.5) (Table 4). The quality of the models was assessed according to the following classification: excellent ($AUC \geq 0.9$), very good ($0.8 \leq AUC < 0.9$), good ($0.7 \leq AUC < 0.8$), satisfactory ($0.6 \leq AUC < 0.7$), unsatisfactory ($0.5 \leq AUC < 0.6$) (Jaswal & Kishore, 2021).

The quality of the model was assessed as «unsatisfactory» by de Ferranti et al. (Figure 3), «satisfactory» by Cook et al. (Figure 2) and Ford et al. (Figure 4), and «good» by Viner et al. (Figure 5) and IDF (Figure 6).

Table 4. The characteristics of the ROC-curve five-factor logistic regression model of the dependence of HOMA-2 IR > 2.26 and different definitions of MetS

Definition	AUC	95% CI
Cook et al.	0.676	0.513 - 0.84*
Viner et al.	0.741	0.587 - 0.896*
de Ferranti et al.	0.598	0.423 - 0.773
Ford et al.	0.676	0.513 - 0.84*
IDF	0.757	0.611 - 0.902*

* $p < 0.05$

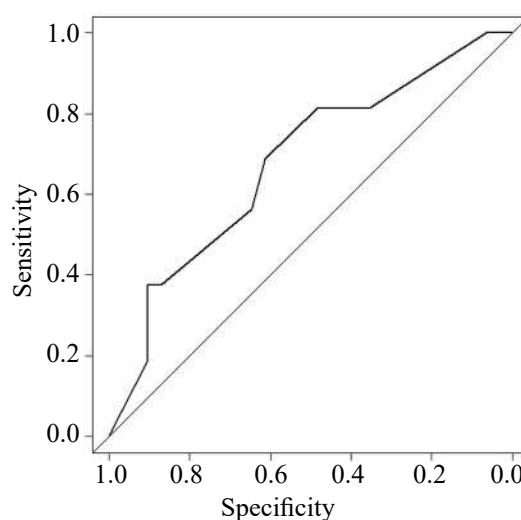


Figure 2. ROC-curve five-factor logistic regression model the dependence of HOMA-2 IR > 2.26 and Cook et al. definition of MetS (AUC=0.676 95% CI 0.513–0.84)

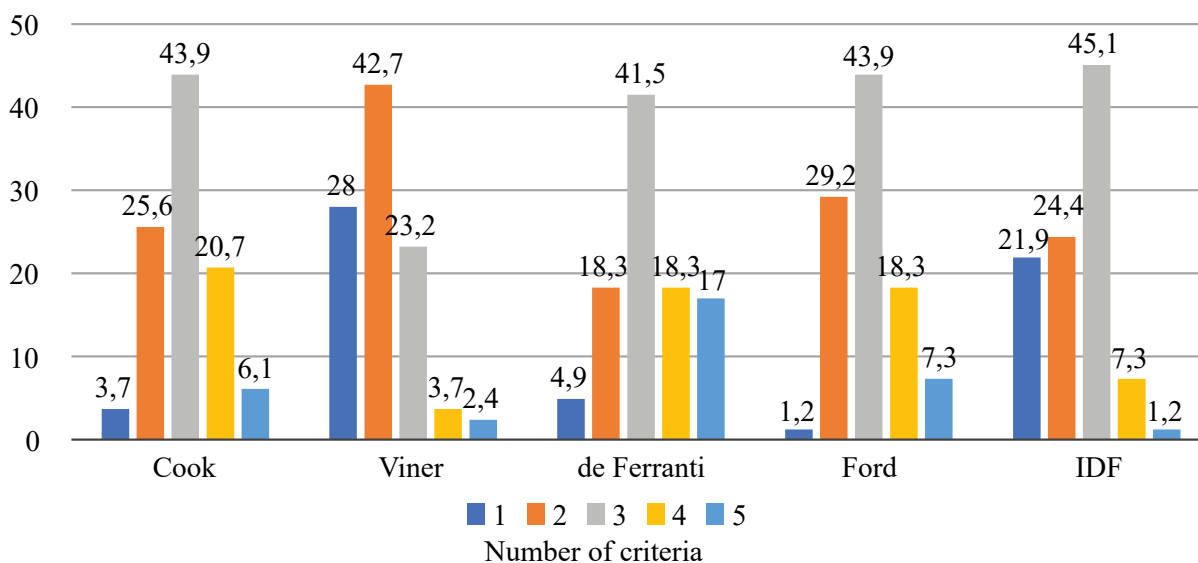


Figure 1. Number of MetS criteria (including obesity) according to different definitions

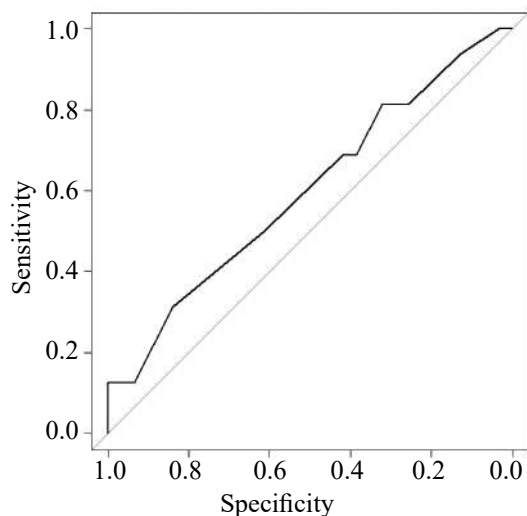


Figure 3. ROC-curve five-factor logistic regression model the dependence of HOMA-2 IR>2.26 and de Ferranti et al. definition of MetS (AUC=0.598 95% CI 0.423–0.773)

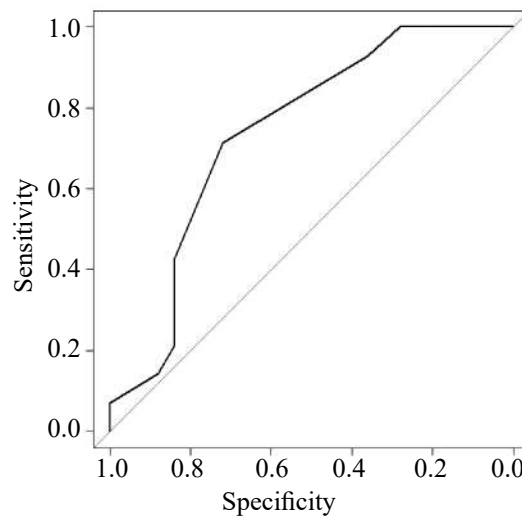


Figure 5. ROC-curve five-factor logistic regression model the dependence of HOMA-2 IR>2.26 and Viner et al. definition of MetS (AUC=0.741 95% CI 0.587–0.896)

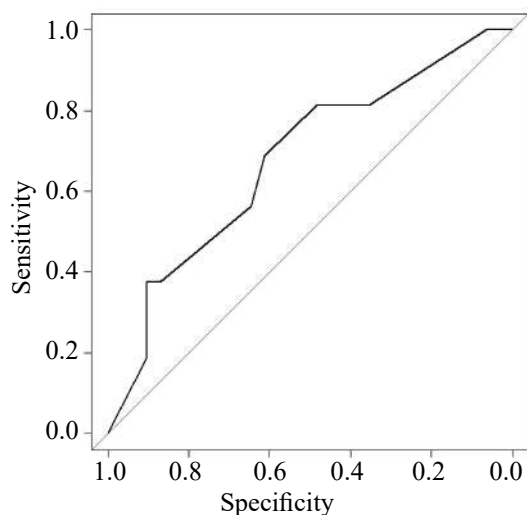


Figure 4. ROC-curve five-factor logistic regression model the dependence of HOMA-2 IR>2.26 and Ford et al. definition of MetS (AUC=0.676 95% CI 0.513–0.84)

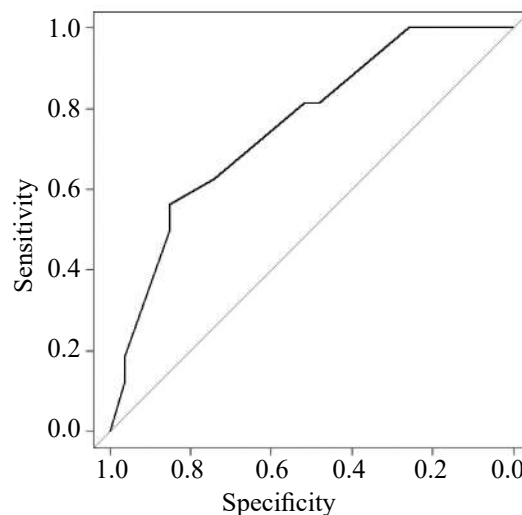


Figure 6. ROC-curve five-factor logistic regression model the dependence of HOMA-2 IR>2.26 and IDF definition of MetS (AUC=0.757 95% CI 0.611–0.902)

Discussion

In our study, there are more boys than girls among obese children. This trend is confirmed by a number of studies around the world. Thus, according to the 2019 Atlas of Childhood Obesity for children aged 10-19, the same trend was observed in 112 countries (Lobstein & Brinsden, 2019). The prevalence of MetS according to de Ferranti et al. can be explained by the widest range reference values of WC and lipid profile in

this definition comparatively with the other four definitions. Conversely, the lowest prevalence according to Viner et al. can be explained by the highest cut off values. It should be noted that this definition already included the determination of total cholesterol levels which is not included in the other definitions. Special attention should be paid to the determination of hyperinsulinemia by Viner et al. For the pre-pubertal period, the reference values were higher than 15 mU/l, mid-

puberty higher than 30 mU/l, and post-pubertal higher than 20 mU/l when hyperinsulinemia was diagnosed (Aguilar-Gomez et al., 2020). The mild-puberty period has the highest reference value for insulin, probably due to hormonal changes in this period. The fact that insulin resistance decreases with age was shown in our previous study, where a logistic regression model revealed the relationship between HOMA-2 IR and age (Aliusef et al., 2022). Particular attention should be paid to children who already have two components of MetS but are not yet included in the definition. These are mainly those children who, in addition to obesity, also have another complication: either high blood pressure, dyslipidemia, or hyperglycemia. The prevalence of children with one cardiometabolic risk in addition to obesity was highest according to Viner et al. and lowest according to de Ferranti et al. Logistic regression models showed that children and adolescents who had all the components of the MetS according to Viner et al., by Ford's, Cook et al., and IDF, had a HOMA-2 IR above 2.26. Consequently, children with insulin resistance with impaired pancreatic beta cell function are at a higher risk of developing diabetes in adulthood, increases cardiovascular risk and causing early endothelial dysfunction (Al-Beltagi et al., 2022). ROC-curve was also plotted by de Ferranti et al., but it was unsatisfactory and not significant.

Considering the results of this article, children and adolescents not only with MetS, but also with «metabolically healthy obesity» require special attention from pediatricians and, despite the absence of all three diagnostic criteria, should be monitored.

Conclusion

1. Different prevalence of MetS was found, depending on different approaches to diagnosis.

The prevalence rate of MetS between the Viner et al. and de Ferranti et al. was significant.

2. From 18.3% to 42.7% of children had one cardiometabolic risk factor in addition to obesity, but these children were not included in the MetS group. Further longitudinal studies on a group of children with «metabolically healthy obesity» are required.

3. The construction of a logistic regression model showed that the parameters of the MetS significantly influenced the risk of high HOMA-2 IR for four of five definitions.

Financing

The study was conducted on a self-funded basis

Conflict of Interest

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Consent to publication

All authors have read the manuscript and agreed to its publication.

Acknowledgments

We would like to thank Prof. Dr hab. n. med. Beata Pyrżak, Head of the Department of Pediatrics and Endocrinology at the Medical University of Warsaw, for the opportunity to participate in clinical examinations of patients as part of Dr Maiia Aliusef Erasmus+ internship.

ORCID ID and authors contribution

[0000-0001-8271-9614](https://orcid.org/0000-0001-8271-9614) (B, C, D) Maiia Aliusef

[0000-0003-3130-2178](https://orcid.org/0000-0003-3130-2178) (A, E, F) Alina Churylina

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

REFERENCES

Aguilar-Gomez F, Bueno-Lozano G, Leis R et al. Metabolic syndrome before puberty: Myth or reality?, Current Opinion in Endocrine and Metabolic Research, <https://doi.org/10.1016/j.coemr.2020.06.006>.

Al-Beltagi, M., Bediwy, A. S., & Saeed, N. K. (2022). Insulin-resistance in paediatric age: Its magnitude and implications. World journal of diabetes, 13(4), 282–307. <https://doi.org/10.4239/wjd.v13.i4.282>

Aliusef, M. H., Gnyloskurenko, G. V., Churylina, A. V. et al. (2022). Clustering patterns of metabolic syndrome: A cross-sectional study in children and adolescents in Kyiv. Frontiers in pediatrics, 10, 972975. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.972975>

Brady, T. M., Stefani-Glücksberg, A., & Simonetti, G. D. (2019). Management of high blood pressure in children: similarities and differences between US and European guidelines. *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany), 34(3), 405–412. <https://doi.org/10.1007/s00467-018-3946-y>

Centers for Disease Control and Prevention. (2022, December 15). Growth charts - CDC extended BMI-for-age growth charts. Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/growthcharts/extended-bmi.htm>

DeBoer M. D. (2019). Assessing and Managing the Metabolic Syndrome in Children and Adolescents. *Nutrients*, 11(8), 1788. <https://doi.org/10.3390/nu11081788>.

Drozd, D., Alvarez-Pitti, J., Wójcik, M. et al. (2021). Obesity and Cardiometabolic Risk Factors: From Childhood to Adulthood. *Nutrients*, 13(11), 4176. <https://doi.org/10.3390/nu13114176>

Fernández-Aparicio, Á., Perona, J. S., Schmidt-RioValle, J. et al. (2021). Concordance among diagnostic criteria for metabolic syndrome is inconsistent in Spanish adolescents. *European journal of clinical investigation*, 51(2), e13384. <https://doi.org/10.1111/eci.13384>

Jaswal, V., & Kishore, K. (2021). Statistics corner: Introduction to R and R commander (rcmdr). *Journal of Postgraduate Medicine, Education and Research*, 55(4), 192–196. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10028-1453>

Jebeile, H., Kelly, A. S., O'Malley, G. et al. (2022). Obesity in children and adolescents: epidemiology, causes, assessment, and management. *The lancet. Diabetes & endocrinology*, 10(5), 351–365. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00047-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00047-X)

Lim, Y., & Boster, J. (2023). Obesity and Comorbid Conditions. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.

Littleton, S. H., Berkowitz, R. I., & Grant, S. F. A. (2020). Genetic Determinants of Childhood Obesity. *Molecular diagnosis & therapy*, 24(6), 653–663. <https://doi.org/10.1007/s40291-020-00496-1>

Lobstein T, Brinsden H. Global Atlas on Childhood Obesity. World Obesity Federation. 2019. [Last accessed on 01 Dec 2022]. Available from: <https://www.worldobesity.org/membersarea/global-atlas-on-childhood-obesity>.

Reisinger, C., Nkeh-Chungag, B.N., Fredriksen, P.M. et al. The prevalence of pediatric metabolic syndrome—a critical look on the discrepancies between definitions and its clinical importance. *Int J Obes* 45, 12–24 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41366-020-00713-1>

Rigamonti, A. E., Frigerio, G., Caroli, D. et al. (2023). A Metabolomics-Based Investigation of the Effects of a Short-Term Body Weight Reduction Program in a Cohort of Adolescents with Obesity: A Prospective Interventional Clinical Study. *Nutrients*, 15(3), 529. <https://doi.org/10.3390/nu15030529>

Sanin, V., Schmieder, R., Ates, S. et al. (2022). Population-based screening in children for early diagnosis and treatment of familial hypercholesterolemia: design of the VRONI study. *European journal of public health*, 32(3), 422–428. <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckac007>.

Smith, G. I., Mittendorfer, B., & Klein, S. (2019). Metabolically healthy obesity: facts and fantasies. *The Journal of clinical investigation*, 129(10), 3978–3989. <https://doi.org/10.1172/JCI129186>

World Health Organization (2021, June 9). Obesity and overweight. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>

Комплексна оцінка поширеності метаболічного синдрому у дітей та підлітків з ожирінням

Альюсеф Майя, Чуриліна Аліна

Кафедра педіатрії №4, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

Adress for correspondence:

Aliusef Maia

E-mail: mayalsef@gmail.com

Анотація: дитяче ожиріння визнано ВООЗ значною проблемою охорони здоров'я, але не всі особи з ожирінням стикаються з однаковим ризиком кардіометаболічних порушень. Метою цього дослідження є діагностика метаболічного синдрому (МС) у дітей з ожирінням згідно різних відомих критеріїв діагностики та визначення впливу всіх п'яти критеріїв діагностики МС на інсулінорезистентність за допомогою моделей логістичної регресії. *Обсерваційне перехресне*

дослідження 82 дітей віком від 12 до 17 років з ожирінням було проведено на базі Дитячої клінічної лікарні №6 м. Києва. Метаболічний синдром встановлювали за п'ятьма основними критеріями. Всі біохімічні дослідження проводили з використанням ферментативного колориметричного методу на апараті Cobas 6000, Roche Diagnostics (Швейцарія). Поширеність МС серед дітей з ожирінням була вищою за визначенням de Ferranti et al. (76,8%) і нижчою за визначенням Viner et al. (29,3%), $p=0,023$. Побудова логістичної моделі регресії показала, що при наявності всіх компонентів МС за різними критеріями діагностики діти та підлітки, ймовірно, матимуть НОМА-2 вище 2,26 (AUC більше 0,5, $p<0,05$). Виявлено різну поширеність метаболічного синдрому залежно від різних підходів до діагностики. Побудова логістичної регресійної моделі показала, що параметри метаболічного синдрому впливають на ризик високого НОМА-2 за чотирма з п'яти критеріїв діагностики.

Ключові слова: індекс маси тіла, інсулінорезистентність, метаболічний синдром, дитяче ожиріння, окружність талії.



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: 615.28:616-089-053.2:351.77

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.4\(142\).2023.129-136](https://doi.org/10.32345/USMYJ.4(142).2023.129-136)

Received: May 18, 2023

Accepted: October 07, 2023

Застосування антимікробних лікарських засобів у дитячих хірургічних відділеннях згідно з результатами дослідження точкового поширення

Середня Роксолана¹, Хайтович Микола¹, Кисіль Надія², Заброцька Юлія³, Темірова Олена¹, Кисіль Денис²

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

²Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДИТ», м. Київ, Україна

³Київська міська дитяча клінічна лікарня № 2, м. Київ, Україна

Corresponding author:

Serednia Roksolana

E-mail: lane.serednya59@gmail.com

Анотація: використання антимікробних лікарських засобів має велике значення у хірургічній практиці, оскільки вони впливають на мікроорганізми, які є частими збудниками хірургічної інфекції й використовуються як для періопераційної профілактики, так і для лікування хірургічної інфекції. Оскільки у всьому світі існує тенденція до нераціонального та надмірного їх використання, сприяючи поширенню антимікробної резистентності, у діяльність закладів охорони здоров'я впроваджують програму адміністрування антимікробних препаратів. Метою дослідження було оцінити особливості призначення антимікробних лікарських засобів у дитячих хірургічних відділеннях. Проведено дослідження точкового поширення у 4 хірургічних відділеннях 2 клінічних лікарень (розглянуто застосування антимікробних лікарських засобів у 32 дітей віком від 5 місяців до 17 років). Більшість (60%) дітей були віком 7-14 років. Діти знаходились у хірургічних відділеннях із різними діагнозами, найбільше було пацієнтів з хронічним остеомиєлітом (16%) та гострим апендицитом (9%). Проаналізовано 42 призначення антимікробних лікарських засобів. Встановлено, що антимікробні лікарські засоби у 32% випадків використовувались з метою періопераційної антибіотикопрофілактики, у 68% – з метою лікування. Для періопераційної профілактики частіше (70%) використовували антибіотик з групи цефалоспоринів II покоління (цефуроксим), у решті випадків – III покоління (цефтріаксон). Для антимікробної терапії у 71,4% пацієнтів застосовувалась монотерапія, зокрема у 46,7% – з використанням антибіотика групи цефалоспоринів III покоління – цефтазидиму. При лікуванні 28% дітей використовували комбіновану терапію, яка складалась з двох і більше антибактеріальних препаратів. Отже, за даними дослідження точкового поширення у дитячих хірургічних відділеннях періопераційна профілактика здійснюється препаратами цефалоспоринового ряду 2-го та 3-го покоління, у більшості випадків з метою лікування використовують монотерапію, найбільш вживаний препарат – цефтазидим.

Ключові слова: антибактеріальні засоби, адміністрування антимікробних препаратів, діти, хірургічні відділення

Вступ

На сьогодні проблема антибіотикорезистентності досягла масштабного рівня та становить загрозу для медицини, оскільки лікування пацієнтів стає неефективним, тривалим або навіть може призводити до летальних наслідків. За оцінкою експертів ВООЗ до 2050 року смертність внаслідок антибіотикорезистентності може становити 100 мільйонів людей щорічно (Всесвітня організація охорони здоров'я, 2015).

Основним чинником, який впливає на розвиток антибактеріальної резистентності, є надмірне і нераціональне використання антибіотиків у медицині. Під нераціональним застосуванням слід розуміти самопризначення пацієнтами, відсутність програм адміністрування в закладах охорони здоров'я, неправильний діагноз, занадто довгий або короткий термін лікування, часто невиявлений збудник і відповідно неправильно призначене лікування (Machowska & Stålsby Lundborg, 2018).

Антибактеріальна резистентність може бути зведена до мінімуму шляхом дотримання інфекційного контролю та адміністрування призначень антибіотиків у закладах охорони здоров'я. У 2015 році Всесвітня організація охорони здоров'я прийняла Глобальний план дій, щодо запобігання поширенню антибактеріальної резистентності. Здійснення заходів, зазначених у плані дій, має на меті запобігти надмірному, неналежному використанню та зловживанню антибіотиками, таким чином – зменшити розвиток антибіотикорезистентності (Regev-Yochay та ін., 2011).

Використання антимікробних лікарських засобів (ЛЗ) має велике значення у хірургічній практиці, оскільки вони впливають на мікроорганізми, які є частими збудниками хірургічної ранової інфекції. Згідно з рекомендаціями МОЗ України від 2022 року у відділенні хірургії антибактеріальні ЛЗ використовуються в періопераційній профілактиці з метою запобігання виникнення інфекційних ускладнень та з метою лікування інфекційних захворювань бактеріальної етіології. Рациональне використання антимікробних препаратів полягає у дотриманні правил щодо використання антибіотиків відповідно до локальних протоколів

та галузевих стандартів (Стандарт медичної допомоги «Рациональне застосування антибактеріальних і антифунгальних препаратів з лікувальною та профілактичною метою», 2022).

Для того, щоб забезпечити ефективне впровадження адміністрування протимікробних препаратів необхідною умовою є створення у закладі охорони здоров'я відділу інфекційного контролю, до складу якого має входити клінічний фармацевт. Відповідно до проведених досліджень, в країнах з високим рівнем доходу (Сполучені Штати Америки, Австралія та інші) успішно впроваджені втручання адміністрування антимікробних препаратів під керівництвом клінічного фармацевта (Ford та ін., 2020). Ці втручання полягали у проведенні проспективного аудиту зі зворотнім зв'язком, навчання медичних працівників, розробки вказівок щодо лікування конкретних інфекцій і конкретних збудників (Saleh та ін., 2021). В Україні такі дослідження не проводились.

Мета

Оцінити особливості призначення антимікробних лікарських засобів у дитячих хірургічних відділеннях.

Матеріали та методи дослідження

Було проведено дослідження точкового поширення у двох клініках м. Києва, а саме – у відділеннях ортопедії та травматології, отоларингології, хірургії Київської міської дитячої клінічної лікарні №2 та у відділенні гнійної хірургії НДСЛ «Охматдит». Був розроблений бланк точкового поширення, до якого вносились така інформація: номер історії хвороби, вік/стать пацієнта, назва антимікробного препарату, результати мікробіологічного дослідження (табл. 1.) тощо.

На період дослідження на стаціонарному лікуванні в даних чотирьох відділеннях знаходилось 32 пацієнти, які отримували антибактеріальну профілактику чи антибактеріальну терапію, а саме: у відділенні отоларингології – 7 (21,8 %) дітей, відділенні травматології та ортопедії – 8 (25,0 %) дітей, відділенні хірургії – 3 (9,4 %) дитини, відділенні гнійної хірургії – 14 (43,8 %) дітей (табл. 2.).

Пацієнти (16 дівчаток і 16 хлопчиків) були віком від 5 місяців до 17 років. 19 (59,3 %) дітей були віком 7-14 років, 7 (21,8 %) дітей –

Таблиця 1. Бланк дослідження точкового поширення

Дослідження точкового поширення, дата _____

Відділення	
Пацієнт (№ історії хвороби, вік, стать)	
Діагноз	
Результати мікробіологічного дослідження	
Назва антимікробного препарату	
Мета: лікування чи профілактика	
Доза / день застосування	
Тривалість	
Де-ескалація	
Перехід з парентерального на оральне застосування	

Таблиця 2. Характеристика пацієнтів у КМДКЛ № 2 та НДСЛ «Охматдит» за період 07.11.22 – 08.11.22 року, які на момент досліджування отримували антибіотикопрофілактику і/або антибіотикотерапію

	КМДКЛ № 2		НДСЛ «Охматдит»	
	Абс (n=32)	%	Абс (n=32)	%
Загальна кількість пацієнтів	18	56,0	14	44
Відділення:				
Отоларингології	7	21,8		
Травматології та ортопедії	8	25,0		
Хірургії	3	9,4		
Гнійної хірургії			14	43,8

віком 15-17 років, 5 (15,6 %) дітей – віком до 3 років і 1 (3,1 %) дитина – віком 3-6 років. Діти знаходились у хірургічних відділеннях із різними діагнозами, найбільше було дітей з хронічним остеомиєлітом (16 %) та гострим апендицитом (9 %) (табл.3).

Таблиця 3. Характеристика пацієнтів за діагнозом

Діагноз	Кількість пацієнтів	
	Абс	%
Spina bifida у шийному відділі з гідроцефалією	1	3
Аноректальна нориця	1	3
Аноректальний абсцес	1	3
Гострий гнійний парапроктит	1	3
Артрит	1	3
Артроз підтаранного суглоба	1	3
Вивих правого надколінника	1	3
Відрив медіального надмищелка лівої плечової кістки	1	3
Закритий перелом плечової кістки (правої або лівої)	1	3
Консолідований перелом обох кісток передпліччя	2	6
Псевдоартроз правої променевої кістки	1	3

Табл. 3 (продовження).

Діагноз	Кількість пацієнтів	
	Абс	%
Різана рана першого пальця лівої кисті	1	3
Травма численних ділянок тіла (+нижньої гомілки, некротичні рани з відкритим переломом)	1	3
Бактеріальний гайморит	2	6
Бактеріальний риносинусит	2	6
Гострий риносинусит	2	6
Гострий лімфаденіт	1	3
Гострий апендицит (2 випадки флегмонозний, 1 випадок – катаральний)	3	9
Фурункул	1	3
Хронічний остеомиєліт	5	16

Результати

За результатами дослідження точкового поширення з'ясовано, що у відділенні дитячої хірургії антимікробні ЛЗ використовували у двох напрямках, а саме: з метою периопераційної профілактики у 32 % пацієнтів та з метою лікування – у 68 % пацієнтів.

Виявлено, що для здійснення периопераційної антибіотикопрофілактики у 70 % випадках препаратом вибору був цефуроксим – антибіотик групи цефалоспоринів II покоління. У 30 % випадків для антибіотикопрофілактики використовували антибіотик групи цефалоспоринів III покоління – цефтріаксон (табл. 4.).

У дітей, які отримували антимікробні засоби з метою лікування, у 72 % пацієнтів використовувалась монотерапія, яка у 46,7 % випадках полягала у призначенні антибіотика групи цефалоспоринів III покоління – цефтазидима. Для лікування 28 % дітей використовували комбіновану терапію, яка складалась з двох і більше антибактеріальних препаратів.

Всього було 42 призначення антимікробних препаратів, серед них 10% склали антибіотики групи пеніцилінів з інгібіторами бета-лактамази (піперацилін/тазобактам, амоксицилін/клавуланат); 38 % – цефалоспоринів III покоління (цефтріаксон, цефтазидим); 2 % – цефалоспоринів IV покоління (цефепім); 10 % – карбапенемів (іміпенем, меропенем); 10 % – аміноглікозидів III покоління (амікацин); 7 % – фторхінолонів (левофлоксацин, ципро-

флоксацин); 10 % – глікопептидів (ванкоміцин); 2 % – оксазолідинонів (лінезолід); 2 % – макролідів (азитроміцин); 10 % – похідних імідазолу – метронідазол (табл. 4.).

Таблиця 4. Кількість антимікробних препаратів, які були використані з метою профілактики та лікування

Препарат	З метою антибіотико-профілактики	З метою лікування
Амоксицилін/ клавуланова кислота	0	3
Піперацилін/ тазобактам	0	1
Цефуроксим	7	0
Цефтазидим	0	10
Цефтріаксон	3	6
Цефепім	0	1
Іміпенем	0	1
Меропенем	0	3
Амікацин	0	4
Левовфлоксацин	0	1
Ципрофлоксацин	0	2
Ванкоміцин	0	4
Лінезолід	0	1
Азитроміцин	0	1
Метронідазол	0	4

Невідповідність призначення антимікробних засобів згідно з локальними протоколами виявлено у 32 % пацієнтів (табл. 5.). Серед них у 30 % випадків виявлено невідповідність вибору антибактеріального препарату для антибіотикопрофілактики; у 17 % випадків – невідповідність призначення антибактеріального препарату для емпіричної терапії; а також виявлено невідповідність режиму антибактеріальної терапії, її тривалості та відсутність перегляду антибактеріальної терапії через 48-72 години (згідно Стандарту медичної допомоги «Раціональне застосування антибактеріальних і антифунгальних препаратів з лікувальною та профілактичною метою», 2022).

Таблиця 5. Частота невідповідних призначень

Вид невідповідності призначення	Кількість пацієнтів	
	Абс	%
Невідповідність вибору антимікробного засобу для періопераційної профілактики	3	30
Невідповідність вибору антимікробного засобу для антимікробної терапії	4	18,2
Невідповідність режиму антимікробної терапії	1	4,5
Відсутність перегляду антимікробної терапії через 48-72 години	2	9,1
Невідповідність тривалості антимікробної терапії	3	13,6

Обговорення

Наше дослідження показало, що у дитячих хірургічних відділеннях протимікробні препарати використовувались у 32 % випадків з метою профілактики та у 68 % випадків – з метою лікування. Так, виявлено, що у 70 % пацієнтів для періопераційної профілактики застосовували антибіотик групи цефалоспоринові II покоління – цефуросксим, який є доцільним і рекомендованим Стандартом (Стандарт «Парентеральна періопераційна антибіотикопрофілактика», 2022).

Результати інших дослідників щодо використання антибіотиків у періопераційному періоді показали, що найчастіше використо-

ували цефазолін (44,9 %) – антибіотик групи цефалоспоринові I покоління (Bedir Demirdag та ін., 2020). Герич І.Д. та співавт. рекомендують використовувати для антибіотикопрофілактики препарати цефалоспоринові I-II поколінь (цефазолін, цефуросксим), оскільки вони володіють достатнім спектром дії щодо найпоширеніших збудників післяопераційних ускладнень, зокрема стафілококів (Герич та ін., 2014). Окрім того, Bedir Demirdag та співавт. описали використання інших антимікробних препаратів, з метою антибіотикопрофілактики: ампіцилін/сульбактам (23,5 %), цефтріаксон (9,8 %), цефтріаксон+метронідазол (3,2 %) (Bedir Demirdag та ін., 2020) Bedir Demirdag та ін., 2020).

Застосування цефтріаксону з метою періопераційної профілактики не рекомендоване, оскільки даний препарат має тривалий період напіввиведення (близько 8 годин), в чому часто немає потреби (Стандарт «Парентеральна періопераційна антибіотикопрофілактика»). Крім того, надмірне використання цефалоспоринові III покоління, які мають широкий спектр антибактеріальної активності, може бути причиною виникнення резистентності, зокрема в ентерококів (McKinnell та ін., 2015.).

З лікувальною метою у дитячих відділеннях хірургічного профілю у 71,4 % випадків було використано монотерапію. Так, лікарським засобом вибору (46,7 % випадків) був цефтазидим – антибіотик групи цефалоспоринові III покоління. Для лікування решти 28,6 % дітей використовували терапію, яка складалась з 2-ох і більше антибактеріальних препаратів. В цілому, невідповідність вибору антимікробної терапії виявлено у 17 % випадків. Причина невідповідності полягала у призначенні протимікробних засобів другої лінії, коли була можливість призначення лікування антимікробними препаратами першої лінії (відповідно до протоколів лікування даних захворювань).

В 1 дитини (4,5%) виявлено невідповідність режиму антибіотикотерапії – введення цефтріаксону двічі на добу. Оскільки даний препарат має період напіввиведення близько 8 годин, раціонально його призначати 1 раз на добу (як і зазначено в інструкції для лікарських засобів).

У 2 пацієнтів (9,1%) невідповідність призначення протимікробних препаратів полягала у відсутності перегляду антимікробної терапії через 48-72 години. Перегляд лікування дозволяє проводити оцінку ефективності лікування та термін її продовження, а також є складовою раціональної антимікробної терапії. За дослідженнями проведеним у клініках США встановлено, що у 66 % пацієнтів на 5 день лікування продовжували приймати антибіотик, який був призначений для емпіричного застосування (Врауков та ін., 2014).

Наше дослідження показало, що невідповідність тривалості протимікробної терапії було виявлено у 12 % випадків. Опитування проведене іншими дослідниками, вказує, що 31 % лікарів сумніваються у визначенні тривалості терапії (Salsgiver та ін., 2018). Таким чином, при короткій тривалості лікування інфекція може залишитись недолікованою, а надто тривала терапія сприяє розвитку побічних дій (Всесвітня організація охорони здоров'я, 2022).

Висновки

1. У третини випадків (32,3 %) у дитячих хірургічних відділеннях антибіотики використовували з метою періопераційної профілактики. Найчастіше (у 70 %) призначали антибіотик групи цефалоспоринів II покоління – цефуроксим.

2. З лікувальною метою у дитячих відділеннях хірургічного профілю у 71,4 % випадків використовувалась монотерапія, у 46,7 % випадках призначався цефтазидим – антибіотик групи цефалоспоринів III покоління.

3. Невідповідність призначення згідно з локальними протоколами виявлено у третині

(32 %) випадків (відсутність перегляду антибактеріальної терапії через 48-72 год, надто тривала терапія, неправильний вибір антибактеріального препарату для початку антимікробної терапії).

Перспективи подальших досліджень

Полягають в оцінці клінічних результатів протимікробної терапії у дитячих хірургічних відділеннях, проте невелика кількість спостережень не дає можливості перейти до більш узагальнюючих висновків. Цінним елементом подальшої наступної статті може стати оцінка клінічних результатів протимікробної терапії, що призначались із зазначеними порушеннями.

Фінансування

Дане дослідження не отримало зовнішнього фінансування.

Конфлікт інтересів

Відсутній.

Згода на публікацію

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

ORCID ID та внесок авторів

[0009-0007-0264-0545](https://orcid.org/0009-0007-0264-0545) (B, C, D) Roksolana Serednia

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

(B) Nadiia Kysil

(B) Julia Zabrotska

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

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

ЛІТЕРАТУРА

Всесвітня організація охорони здоров'я. (2022). Втручання для забезпечення раціонального використання протимікробних препаратів: практичний посібник. Європейське регіональне бюро. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/364581>.

Герич, І., Ващук, В., Хомченко, Т., & Морозович, О. (2014). До питань антибіотикопрофілактики в хірургії. Здоров'я України, 8–10. https://health-ua.com/pics/pdf/ZU_2014_Xirurg_3/08-10.pdf

Стандарт «Парентеральна періопераційна антибіотикопрофілактика», Наказ Міністерства охорони здоров'я України (2022) (Україна). <https://www.dec.gov.ua/mtd/parenteralna-peryoperacziyna-antybiotykoprofilaktyka/>

Стандарт медичної допомоги «Раціональне застосування антибактеріальних і антифунгальних препаратів з лікувальною та профілактичною метою», Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 823 (2022) (Україна).

<https://www.dec.gov.ua/mtd/racjonalne-zastosuvannya-antybakterialnyh-i-antifungalnyh-preparativ-z-likuvalnoyu-ta-profilaktychnoyu-metoyu/>

Bedir Demirdag, T., Cura Yayla, B. C., Tezer, H., & Tapisiz, A. (2020). Antimicrobial surgical prophylaxis: Still an issue in pediatrics. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 23, 224–227. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2020.09.020>

Braykov, N. P., Morgan, D. J., Schweizer, M. L., Uslan, D. Z., Kelesidis, T., Weisenberg, S. A., Johannsson, B., Young, H., Cantey, J., Srinivasan, A., Perencevich, E., Septimus, E., & Laxminarayan, R. (2014). Assessment of empirical antibiotic therapy optimisation in six hospitals: an observational cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*, 14(12), 1220–1227. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(14\)70952-1](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(14)70952-1)

Ford, B. A., Martello, J. L., Wietholter, J. P., & Piechowski, K. L. (2020). Antibiotic de-escalation on internal medicine services with rounding pharmacists compared to services without. *International Journal of Clinical Pharmacy*, 42(2), 772–776. <https://doi.org/10.1007/s11096-020-01029-w>

Machowska, A., & Stålsby Lundborg, C. (2018). Drivers of Irrational Use of Antibiotics in Europe. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 16(1), 27. <https://doi.org/10.3390/ijerph16010027>

McKinnell, J. A., Kunz, D. F., Moser, S. A., Vangala, S., Tseng, C. H., Shapiro, M., & Miller, L. G. (2015). Patient-level analysis of incident vancomycin-resistant enterococci colonization and antibiotic days of therapy. *Epidemiology and Infection*, 144(8), 1748–1755. <https://doi.org/10.1017/s0950268815003118>

Regev-Yochay, G., Raz, M., Dagan, R., Roizin, H., Morag, B., Hetman, S., Ringel, S., Ben-Israel, N., Varon, M., Somekh, E., & Rubinstein, E. (2011). Reduction in Antibiotic Use Following a Cluster Randomized Controlled Multifaceted Intervention: The Israeli Judicious Antibiotic Prescription Study. *Clinical Infectious Diseases*, 53(1), 33–41. <https://doi.org/10.1093/cid/cir272>

Saleh, D., Abu Farha, R., & Alefishat, E. (2021). Impact of educational intervention to promote Jordanian community pharmacists' knowledge and perception towards Antimicrobial Stewardship: Pre-Post Interventional Study. *Infection and Drug Resistance*, Volume 14, 3019–3027. <https://doi.org/10.2147/idr.s324865>

Salsgiver, E., Bernstein, D., Simon, M. S., Eiras, D. P., Greendyke, W., Kubin, C. J., Mehta, M., Nelson, B., Loo, A., Ramos, L. G., Jia, H., Saiman, L., Furuya, E. Y., & Calfee, D. P. (2018). Knowledge, Attitudes, and Practices Regarding Antimicrobial Use and Stewardship Among Prescribers at Acute-Care Hospitals. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 39(3), 316–322. <https://doi.org/10.1017/ice.2017.317>

World Health Organization. Global Action Plan on Antimicrobial Resistance. World Health Organization; Geneva, Switzerland: 2015

The use of antimicrobial drugs in children's surgical departments according to the results of the Point prevalence study

Serednia Roksolana¹, Khaitovych Mykola¹, Kysil Nadiia², Zabrotska Julia³, Temirova Olena¹, Kysil Denys²

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

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

³Kyiv City Children's Clinical Hospital №2, Kyiv, Ukraine

Corresponding author:

Serednia Roksolana

E-mail: лана.середня59@gmail.com

Abstract: the use of antimicrobial drugs is of great importance in surgical practice, as they can affect microorganisms that are frequent causative agents of surgical wound infections. In the department of surgery, the preferable use of antimicrobial drugs is during the perioperative prevention period or treatment of infectious diseases. However, the data on the use of antimicrobial drugs indicates their irrational and extensive administration, which results in the emergence of antimicrobial resistance. For efficient prevention of antimicrobial resistance in healthcare institutions, programs for the administration of antimicrobial drugs are being implemented. The study aimed to assess the

appropriate use of antimicrobial drugs in the departments of pediatric surgery. A point prevalence survey was conducted in 4 surgical units of 2 teaching hospitals (the use of antimicrobial drugs on 32 children aged 5 months to 17 years was reviewed). Most (60 %) of the children with age ranging from 7 to 14 years old. Children were in departments of pediatric surgery with various diagnoses, most commonly children with chronic osteomyelitis (16 %) and acute appendicitis (9 %). It was established that in 32 % of the cases, antimicrobial drugs were used for perioperative antibiotic prophylaxis, and in 68 % – for treatment. For perioperative prophylaxis, cefuroxime, a cephalosporin antibiotic of the II generation, was used more often (70 %), and ceftriaxone was used in others. For antimicrobial therapy, monotherapy was used on 71.4 % of the patients, in particular, on 46.7 % – with an antibiotic of the III generation cephalosporin group – ceftazidime. 28% of children used combined therapy of two or more antibacterial drugs. Therefore, according to the Point prevalence study in children's surgical departments, perioperative prophylaxis is carried out with 2nd and 3rd-generation cephalosporin drugs, in most cases monotherapy is used for treatment, and the most used drug is ceftazidime.

Keywords: [Anti-Bacterial Agents](#), [Antimicrobial Stewardship](#), [Child](#), [Treatment](#), Surgical Departments



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: 616-089.615-065.166-06:616-005.6-084-085.273]-053.2

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.4\(142\).2023.137-144](https://doi.org/10.32345/USMYJ.4(142).2023.137-144)

Received: May 19, 2023

Accepted: October 12, 2023

Застосування антифібринолітичної терапії у періопераційному періоді у дітей та дорослих

Фарина Любов, Біляєв АндрійКафедра дитячої хірургії, анестезіології, ортопедії та травматології
НУОЗ ім. П.Л. Шупика, Україна**Address for correspondence:**

Faryna Liubov

E-mail: liubovfaryna02@gmail.com

Анотація: перебіг оперативних втручань у дітей можуть ускладнюватися розвитком періопераційної кровотечі. Застосування препаратів із антифібринолітичною дією зменшує та превентує розвиток інтраопераційної крововтрати у дорослих та пацієнтів дитячого віку. Антифібринолітичні препарати такі, як транексамова кислота (ТКК) проявила свою ефективність у якості зменшення обсягу періопераційної крововтрати, трансфузії у дорослих пацієнтів та дітей при травмі, кардіохірургічних та великих ортопедичних втручань. Проте використання даного препарату у категорії пацієнтів високого ризику та у навантажувальних дозах > 100 мг/кг може асоціюватися із розвитком тромбоемболічних та судомних ускладнень. Однією із переваг застосування амінокапронової кислоти (АКК) є її широка доступність, вартість і водночас ефективність. Порівнюючи ефективність лізинових похідних у пацієнтів із краніостенозом A. Vorst, C. Vonfield зазначають, що при використанні АКК в порівнянні із ТКК підвищується рівень інтраопераційної крововтрати (21 ± 13 vs. 17 ± 10), проте статистично вона не є значима. Апротинін, у якості препарату для зменшення крововтрати у кардіохірургічних пацієнтів в порівнянні із лізиновими похідними, являється більш ефективним для зниження періопераційної крововтрати. Проте після дослідження *The Blood Conservation Using Antifibrinolytics in a Randomized Trial (BART)* (Fergusson D. et al. 2008) є обмежено доступний у багатьох країнах через високу кількість тромбоемболічних ускладнень та підвищену смертність. На даний момент активно досліджуються протизапальні властивості не лише апротиніну, а й ТКК та АКК.

Ключові слова: Антифібринолітичні агенти, гемостатичні препарати, транексамова кислота, амінокапронова кислота, апротинін, періопераційна крововтрата, інтраопераційна крововтрата, кровотеча, періопераційний період.

Вступ

Розвиток інтраопераційної кровотечі є одним із частих ускладнень у дитячій хірургії при ортопедичних, кардіохірургічних, торакальних, нейрохірургічних та інших видах оперативних втручань. У свою чергу, масивна періопераційна кровотеча та застосування компонентів крові асоціюється із збільшен-

ням рівнем захворюваності та смертності. Для превенції та адекватного менеджменту кровотечі, що в подальшому знижує ризик смерті та додаткові фінансові витрати для лікувальних установ створена програма гемоуправління пацієнта (Florentino-Pineda I. et.al. 2004).

Дана стратегія будується на трьох основних аспектах: лікування анемії у передопе-

раційному періоді, мінімізація інтраопераційної крововтрати і підвищення толерантності до анемії. Згідно даної програми, для запобігання розвитку або прогресування інтраопераційної крововтрати лікар анестезіолог може застосовувати декілька напрямків роботи (таблиця 1). Згідно стратегії гемоуправління у пацієнта з метою попередження розвитку та зупинки періопераційної кровотечі можна застосовувати препарати з антифібринолітичною дією (Maniatis A. et. al. 2011).

Таблиця 1 Анестезіологічні аспекти програми гемоуправління пацієнта для запобігання розвитку та прогресування інтраопераційної крововтрати

Мінімізація кровотечі	Оптимізація стійкості до анемії
Ретельний гемостаз	Покращення серцевого викиду
Застосування методів для аутогемотрансфузії (cell-saver)	Оптимізація вентиляції та оксигенації пацієнта
Нормотермія	
Фармакологічна гемостатична терапія	

Застосування антифібринолітичних препаратів є компонентом фармакологічної гемостатичної терапії, що спрямована на купування активності фібринолітичної системи, стабілізацію фібринового згустку і таким чином зменшенням об'єму крововтрати. На жаль, у дитячій практиці, у порівнянні із дорослою, існує проблема у виборі препарату, а також ефективного та безпечного дозування терапії при різних оперативних втручаннях.

Мета

Метою даного огляду є аналіз проведених досліджень щодо ефективності, безпеки та вибору антифібринолітичних препаратів у пацієнтів дорослого та дитячого віку з наявною хірургічною патологією.

Матеріали та методи дослідження

З метою визначення ефективності та безпеки антифібринолітичних препаратів було проаналізовано статті, гайдлайни та публікації, що присвячені вивченню застосування ан-

тифібринолітиків у періопераційний період. Пошук даних публікацій проводився за базами даних PubMed, Google Scholar.

Огляд і обговорення

Питання періопераційного застосування препаратів з антифібринолітичною дією активно досліджується у категорії дорослих пацієнтів. Існують декілька важливих рекомендацій щодо застосування антифібринолітичних препаратів у пацієнтів дитячого та дорослого віку.

Рекомендації із програми гемоуправління у пацієнта (Австралія 2012)
Згідно рекомендації від програми гемоуправління пацієнтів застосування ТКК є рекомендованою у дорослих пацієнтів при кардіохірургічних втручаннях (Grade A).
Дорослим пацієнтам, яким проводяться не кардіохірургічне втручання, проте із значною крововтратою (очікується, що об'єм крововтрати буде достатнім, щоб призначити замісну терапію), рекомендоване внутрішньовенне введення ТКК (Grade B).
Внутрішньовенне застосування АКК є рекомендованим у пацієнтах дорослого віку, яким проводиться кардіохірургічне оперативне втручання (Grade C).
Існують докази ефективності застосування АКК у зниженні періопераційної крововтрати та частоти проведених трансфузій (Grade C).

Основні положення гайдлайну з приводу менеджменту пацієнтів із масивною періопераційною крововтратою стосуються призначень ТКК у дорослих. Зокрема, ТКК рекомендують застосовувати при кардіохірургічних, великих ортопедичних та нейрохірургічних втручаннях з профілактичною та лікувальною метою у вигляді болюсного в/в введення та підтримуючої інфузії протягом оперативного втручання. Також ТКК рекомендують застосовувати при онкохірургічних гінекологічних та оперативних втручань на простаті, як в парентеральному, так і в топічному варіанті введення.

Однією із особливостей даного гайдлайну є включення пацієнтів дитячого віку стосовно застосування антифібринолітичної терапії. Зважаючи на це, рекомендується профі-

лактичне призначення антифібринолітичних препаратів у новонароджених та дітей, яким проводяться некардіохірургічні оперативні втручання, що асоційовані з високим ризиком розвитку кровотечі для зниження потреби у трансфузії та об'єму крововтрати. (Kietai S., Ahmed A., Afshar A., et al. 2022).

Транексамова кислота

Антифібринолітичні препарати класифікуються як лізинові (ТКК та АКК) та нелізинові похідні (апротинін).

ТКК – це синтетичний дериват амінокислоти лізину, який конкурентно інгібує лізин-зв'язуючі ділянки на молекулі плазміногену, таким чином запобігає активації плазміну, що призводить до стабілізації фібринового згустка (Levy J. 2010). Свою ефективність ТКК продемонструвала у періопераційному періоді у пацієнтів із політравмою та при великих оперативних втручаннях (Australian Public Assessment Report for Tranexamic Acid. 2010)

У пацієнтів дорослого віку застосування ТКК допустиме у навантажувальних дозах внутрішньовенно 10 мг/кг (максимально 1 г) кожні 8 год. та у підтримуючій дозі 1 г протягом 8 год. Для дітей рекомендована навантажувальна дозах внутрішньовенній формі становить від 10 мг/кг до 15 мг/кг, проте у інструкціях відсутнє підтримуюче дозування у такої категорії пацієнтів.

В одному із найбільших досліджень з приводу визначення ефективності призначення ТКК – Clinical Randomization of an Antifibrinolytic in Significant Haemorrhage 2 (CRASH-2), були включені пацієнти з політравмою. ТКК призначалася у навантажувальній дозі 1 г та у підтримуючій 1г протягом 8 год. Згідно результатів дослідження, у групі застосування ТКК відмічалася значиме зниження летальності у порівнянні із групою застосування плацебо (1463 [14,5%] vs 1613 [16,0%]; RR 0,91, 95% CI 0,85-0,97; p= 0,0035). Ризик смерті внаслідок кровотечі також значимо нижчий у групі призначення антифібринолітичного препарату (489 [4,9%] vs 574 [5,7%]; RR 0,85, 95% CI 0,76-0,96; p=0,0077). Також у даному дослідженні не відмічається підвищення інцидентів тромбоемболічних ускладнень у групі застосування ТКК у по-

рівнянні із групою плацебо (The CRASH -2 trial collaborators 2010) .

У аспекті визначення ефективності призначення ТКК у пацієнтів із травматичним ушкодженням головного мозку було проведено дослідження Clinical Randomization of an Antifibrinolytic in Significant Head Injury-3 (CRASH-3). Автори зазначають, що призначення ТКК у перші 3 години після травми значно знижується рівень смертності, проте лише у пацієнтів із легким та середнім травматичним ушкодженням головного мозку (RR 0,78[95%CI 0,64–0,95]) у порівнянні із важким ушкодженням (0,99 [0,91–1,07]). Частота виникнення тромбоемболічних (RR 0,98 (0,74–1,28) та судомних ускладнень (1,09 [95% CI 0,90–1,33]) була схожою у контрольній та досліджуваній групі (The CRASH-3 trial collaborators 2019).

У пацієнтів дитячого віку, які перенесли кардіохірургічні та оперативні втручання з приводу сколіозу, ТКК помітно знизилася обсяг трансфузії еритроцитарної маси та періопераційної крововтрати (Tzortzopoulou A. et al. 2008). Схожий ефект від призначення ТКК отримали у пацієнтів дитячого віку із краніосиностозом (King M. et al. 2022, Goobie S. et al. 2011). Оптимальна доза призначення залишається все ще не точною, адже існує широкий діапазон навантажувальної дози (від 10 до 100 мг/кг) та підтримуючої (1-10 мг/кг/год.) (Chauhan S. et al. 2004).

Актуальним питанням є дослідження протизапальних властивостей антифібринолітичних препаратів, зокрема ТКК та АКК. Активний плазмін розщеплює білки комплексу і тим самим посилює запалення. Barrett Ch., Moore H. et al. зазначають, що оскільки ТКК не інгібує урокіназний шлях активації плазміногену автори вважають, що призначення ТКК може або інгібувати або посилювати утворення прозапального комплексу Va у залежності від способу активації плазміногену.

Амінокапронова кислота

Дитячій та дорослій практиці у якості антифібринолітичного препарату також застосовується АКК, що чинить блокуючу дію на перетворення плазміногену у плазмін за рахунок блокування лізин-зв'язуючих ділянок,

що знаходяться на плазміногені. Таким чином, пригнічується протеолітична дія плазміну на полімеризований фібриновий згусток та блокується глікопротеїновий рецептор Іb, що знаходиться на поверхні тромбоцитів. АКК, у внутрішньовенній формі призначається, у дорослих в навантажувальній дозі 4-5 г протягом 1 год. та у випадку кровотечі, що продовжується у підтримуючій – 1 г/годину не перевищуючи максимальну добову дозу у 30 г. Для дітей у якості профілактики та лікування кровотечі, що виникла внаслідок підвищеної активності фібринолітичної системи рекомендується доза у 100 мг/кг/добу (Ortmann E. et al. 2013).

АКК знижує обсяг та частоту трансфузій у пацієнтів дитячого віку, яким проводяться кардіохірургічної оперативні втручання із застосування штучного кровообігу до такого висновку приходять автори G. Williams, S. Bratton et. al. (2009). Також свою ефективність АКК представила у пацієнтів старшого дитячого віку оперованим з приводу ідіопатичного сколіозу (Florentino-Pineda I. et al. 2004) та краніостенозу (Hsu G. et al. 2016).

Апротинін

Ще одним компонентом антифібринолітичної терапії являється інгібітор серинових протеаз – апротинін. За своїм механізмом дії – пригнічує фібриноліз через інгібування вільного плазміну. Апротинін підвищує рівень α -2 антиплазміну та інгібує активатора плазміногену із зниженням виділення тканинного активатора плазміногену ендотеліальними клітинами (Day J. et al. 2006, Bradfield J. et al. 2003).

Після того, як апротинін був найпопулярнішим антифібринолітичним препаратом в 1990 та ранніх 2000 роках після проведеного обсерваційного дослідження The Blood Conservation Using Antifibrinolytics in a Randomized Trial (BART) (Fergusson D. et al. 2008) призвело до вилучення апротиніну з ринку у 2007 р. Тим часом недоліки, що виявлені в даному дослідженні, а також повторний аналіз доступних даних призвели до переоцінки профілю ризику та користі. Внаслідок цього апротинін було повторно схвалено в Канаді в 2011 році та в Європі в 2012 році.

При застосуванні апротиніну відмічається зниження інтраопераційної кровотечі близько

в 50% пацієнтів в періопераційному періоді, зокрема при застосуванні екстракорпоральних методик при кардіохірургічних втручаннях та трансплантації печінки. Проте, застосування препарату може асоціюватися із підвищеним ризиком розвитку ниркової недостатності, інфаркту міокарду та ішемічного інсульту у порівнянні із призначенням препаратів із блокуючою здатністю перетворення плазміногену у плазмін (Katzung V. et al. 2005). Апротинін може проявляти численні біологічно значущі ефекти, послаблюючи запальну відповідь. Кілька досліджень показали, що високі дози апротиніну можуть пригнічувати вивільнення прозапальних цитокінів, зокрема фактора некрозу пухлини- α (TNF α), інтерлейкіну-6 (IL-6) та інтерлейкіну -8 (IL-8) (Khan T. et al. 2005). Апротинін може діяти як на прозапальні, так і на протизапальні цитокіни, спричинені ішемією/реперфузійним пошкодженням, яке пов'язане із застосуванням штучного кровообігу (Buerke M. et al. 2007), але точні механізми дії апротиніну потребують подальшого уточнення (Brown J. et al. 2009).

Ускладнення від застосування антифібринолітичних препаратів

Основна мета призначення препаратів із інгібуючою дією на фібриноліз полягає у стабілізації фібринового згустку та тим самим розвитку гіперкоагуляції. На противагу положенням про потенційний протромботичний ефект, у багатьох дослідженнях із вивченням безпеки антифібринолітичних препаратів, не відмічається значна різниця між контрольними та досліджуваними групами у виникненні тромбозів. У пацієнтів, які перенесли ортопедичні втручання, не відмічається підвищення випадків венозного тромбоемболізму у групі застосування ТКК у порівнянні із пацієнтами, що не отримували антифібринолітичні препарати (Sukeik M. et al. 2011, Alshryda S. et al. 2011, Alshryda S. et al. 2014).

При аналізі 23 досліджень, у яких було залучено 1407 пацієнтів у періопераційному періоді з приводу трансплантації печінки, яким з метою зниження кровотечі та застосувань трансфузійної терапії, застосовувалися ТКК чи апротинін, не відмічається підвищеного ризику у тромбозах печінкової артерії, веноз-

них тромбоемболій чи періопераційної смертності (Molenaar I. et al. 2007).

Одним із ускладнень при використанні ТКК є розвиток судом. На даний час, ТКК не є протипоказаною у пацієнтів із судомною активністю, за умови застосування даного препарату у безпечному дозовому терапевтичному профілі. Судоми, що розвивалися після введення тра-нексамової кислоти були зафіксовані при застосуванні високих доз препарату (100 мг/кг) та у пацієнтів високого ризику, яким проводилися кардіохірургічні втручання із застосуванням штучного кровообігу. До високого ризику також належать пацієнти із наявними захворюванням нирок та обтяженим неврологічним анамнезом. Механізм розвитку судом при застосуванні ТКК ймовірно пов'язаний із конкурентним антагонізмом гліцину і рецепторів гамма-аміномасляної кислоти, що інгібують нейротрансмісію (Kratzer S. et al. 2014).

Для визначення причин розвитку післяопераційного судомного нападу J. Sharma, R. Ratzhelson et al. проведено ретроспективне дослідження 11 529 пацієнтів дорослого віку, яким було проведено кардіохірургічне втручання із застосуванням штучного кровообігу. Загалом у 100 пацієнтів (0,9%) відмічався розвиток судомного нападу і післяопераційному періоді. Згідно результатів досліджень, автори приходять до висновку, що призначення ТКК у дозі понад 80 мг/кг являється одним із модулюючих фактором, що впливає на розвиток післяопераційного судомного нападу (OR 14,3, 95% CI 5.5-36,7; $p < 0,001$) (Sharma V. et al. 2013).

Редакторами кохренівської групи було проаналізовано у достатній мірі досліджень із визначенням ефективності застосувань препаратів із антифібринолітичної дією. При мета-аналізі 18 досліджень (1342 учасника) із призначенням ТКК у періопераційному періоді редакторами кохренівської групи зроблено висновок, що даний антифібринолітик знижує об'єм застосування еритроцитарної маси на 34% (RR=0.66: 95%CI: 0.54 to 0.81). Із 61 дослідження із застосування аprotиніну (7027 учасників) визначено, що призначення даного антифібринолітичного препарату знижує рівень трансфузії еритроцитарної маси близько на 30% (RR=0.70: 95%CI: 0.64 to 0.76). Також аprotинін знижує потребу у повторному оперативному втручанні в результаті кровотечі (RR=0.40: 95%CI: 0.25 to 0.66). Щодо побічних ефектів із призначенням аprotиніну, автори не знаходять асоціації із призначенням аprotиніну та підвищенням ризиком тромбоемболічних подій (RR=0.64: 95%CI: 0.31 to 1.31) та розвитком ниркової недостатності (RR=1.19: 95%CI: 0.79 to 1.79).

У аспекті дослідження АКК редакторами було проаналізовано 4 дослідження із залученням 208 учасників. Згідно даних дослідження призначення АКК відмічалось статистично не значимим зниженням трансфузії еритроцитарної маси (RR=0.48: 95%CI: 0.19 to 1.19) (Henry D. et al. 2007).

Зважаючи на проаналізовані дослідження, нижче наведені переваги та недоліки антифібринолітичних препаратів:

Антифібринолітичний препарат	Переваги	Недоліки
ТКК	<ul style="list-style-type: none"> – Висока доказовість з приводу низького тромбоемболічного ризику у пацієнтів при аортокоронарному шунтуванні; – Висока доказовість ефективності у пацієнтів при кардіохірургічних втручаннях у аспекті зниження інтраопераційної крововтрати і застосування трансфузій. – У пацієнтів із травмою застосування ТКК асоціювалося із зниженням летальності внаслідок кровотечі одночасно з рівноцінним показником тромбоемболічних ускладнень із групою плацебо. 	<ul style="list-style-type: none"> – Більш дороговартісна в порівнянні із АКК – Епілептогенний потенціал – Високий рівень судомної активності при застосуванні кардіоплегії – потребує корекції дози при нирковій недостатності

Антифібринолітичний препарат	Переваги	Недоліки
	<ul style="list-style-type: none"> – Ефективне місцеве застосування; – Відсутність істотних метаболітів; – Категорія В у вагітних. 	
АКК	<ul style="list-style-type: none"> – знижує об'єм та частоту трансфузій у пацієнтів дитячого віку, яким проводяться кардіохірургічної оперативні втручання із застосування штучного кровообігу; – ефективність призначення у періопераційному періоді у дітей із краніостенозом та сколіозом; – Низька вартість у порівнянні із ТКК і апротиніном; – Широка доступність; – Ефективне місцеве застосування 	<ul style="list-style-type: none"> – категорія С у вагітних – асоціюється з фетальним гаспінг синдромом у новонароджених доношених та передчасно народжених дітей.
Апротинін	<ul style="list-style-type: none"> – у групі ортопедичних пацієнтів не відмічалось підвищення інцидентів тромбоемболічних ускладнень; – Протизапальний ефект; 	<ul style="list-style-type: none"> – У порівнянні із лізиновими аналогами при застосуванні апротиніну відмічалось зниження випадків розвитку масивної кровотечі, проте рівень летальності був вищим. – Можлива анафілактична реакція при застосуванні; – Можливий більший ризик розвитку дисфункції нирок в порівнянні із лізиновими аналогами; – Вища вартість та менша доступність в порівнянні із лізиновими аналогами – Лімітоване застосування у Великій Британії, Швеції, Нідерландах, Канаді.

Висновки

Оперативні втручання у дітей та дорослих можуть ускладнюватися розвитком інтраопераційної та післяопераційної крововтрати. Застосування препаратів із інгібуючою дією на фібриноліз у періопераційному періоді є ефективним методом для запобігання та лікування крововтрати. Згідно з проаналізованими дослідженнями та гайдлайнами, ТКК та АКК ефективні при застосуванні у дітей та дорослих під час ортопедичних, нейрохірургічних та кардіохірургічних втручаннях та у пацієнтів із політравмою. Одним із відкритих питань залишається визначення оптимальних дозувань у підтримуючій терапії антифібринолітичних препаратів у дітей. При застосуванні апротиніну відмічається зниження інтраопераційної кровотечі при кардіохірургічних втручаннях та трансплантації печінки.

Проте остаточного рішення з приводу ефективної та безпечної дози при застосуванні даного препарату в періопераційному періоді у дітей немає. Зважаючи на вище висвітлені дослідження та рекомендації, вивчення ефективності та безпечності застосування антифібринолітичної терапії у пацієнтів дитячого віку з наявною хірургічною патологією потребує подальшого дослідження.

Фінансування

Дане дослідження не отримало фінансування.

Конфлікт інтересів

Конфлікт інтересів відсутній.

Згода на публікацію

Згоду на публікацію надано.

ORCID ID та внесок авторів

[0009-0008-7383-2699](https://orcid.org/0009-0008-7383-2699) (A, B, C, D, E) Liubov

Faryna

0000-0003-3913-2900 (A, E, F) Andriy Biliaiev analysis and interpretation, D – Writing the article, E – Critical revision of the article, F – A – Research concept and design, B – Final approval of article Collection and/or assembly of data, C – Data

Література

Alshryda S., Sarda P., Sukeik M., et al. (2011) Tranexamic acid in total knee replacement: A systematic review and meta-analysis. *J Bone Joint Surg Br* 93:1577–85. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.93B12.26989>

Alshryda S., Sukeik M., Sarda P., et al. (2014) A systematic review and meta-analysis of the topical administration of tranexamic acid in total hip and knee replacement. *Bone Joint J* 96-B:1005–15. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.96B8.33745>

Anonymous. (2021) Patient Blood Management Guidelines: Module 2 – Perioperative. Canberra, Australia: National Blood Authority P-53-60.

Australian Public Assessment Report for Tranexamic Acid. Australian Government. Department of Health and Aging. Therapeutic Goods Administration. December 2010. p3–137.

Bradfield J., Bode A. (2003) Aprotinin restores the adhesive capacity of dysfunctional platelets. *Thromb. Res.* 109, 181–188. [https://doi.org/10.1016/s0049-3848\(03\)00182-8](https://doi.org/10.1016/s0049-3848(03)00182-8). PMID: 12757772.

Brown J., Andrew W.J., et al. (2009) Anti-Inflammatory Effect of Aprotinin: A Meta-Analysis *The Journal of ExtraCorporal Technology* 41:79–86. PMID: PMC4680210

Buerke M., Pruefer D., Sankat D., et al. (2007) Effects of aprotinin on gene expression and protein synthesis after ischemia and reperfusion in rats *Circulation* 116(11 Suppl):I121-6. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.680249>.

Chauhan S., Bisoi A., Kumar N., et al. (2004) Dose comparison of tranexamic acid in pediatric cardiac surgery. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 12:121 – 124. <https://doi.org/10.1177/021849230401200208>.

Day J., Taylor K., Lidington E., et al. (2006) Aprotinin inhibits proinflammatory activation of endothelial cells by thrombin through the protease-activated receptor 1. *J Thorac Cardiovasc Surg* 131(1):21-7. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2005.08.050>.

Fergusson D., Hébert P., Mazer C., et al. (2008) A comparison of aprotinin and lysine analogues in high-risk cardiac surgery (BART). *N Engl J Med.* 358(22):2319–31. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802395>.

Florentino-Pineda I., Thompson G., Poe-Kochert C., et al. (2004). The effect of amicar on perioperative blood loss in idiopathic scoliosis: the results of a prospective, randomized double-blind study. *Spine*; 29: 233–8. <https://doi.org/10.1097/01.brs.0000109883.18015.b9>

Goobie S., Haas T. (2016). Perioperative bleeding management in pediatric patients. *Curr Opin Anaesthesiol* ; 29:352–358. <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000308>

Goobie S., Meier P., Pereira L., et al. (2011) Efficacy of tranexamic acid in pediatric craniostomy surgery: a double-blind, placebo-controlled trial. *Anesthesiology*; 114:862 – 871. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e318210fd8f>.

Henry D., Carless P., Moxey A., et al. (2007). Anti-fibrinolytic use for minimizing perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database of Systematic Reviews*(4):CD001886.

Hsu G., Taylor J., Fiadjoe J., et al. (2016) Aminocaproic acid administration is associated with reduced perioperative blood loss and transfusion in pediatric craniofacial surgery. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 60 158–165. <https://doi.org/10.1111/aas.12608>

Jansen N., Bollen C.. (2009) The effect of aprotinin, tranexamic acid, and aminocaproic acid on blood loss and use of blood products in major pediatric surgery: a meta-analysis. *Pediatr Crit Care Med* 2009; 10:182. <https://doi.org/10.1097/PCC.0b013e3181956d61>

Katzung B., Masters S., Trevor J., et al. *Basic & Clinical Pharmacology* 12th Edition Section 6, p– 616-617

Khan T., Bianchi C., Voisine P. et al.(2005). Aprotinin inhibits protease-dependent platelet aggregation and thrombosis. *Ann. Thorac. Surg.* 79, 1545–1550. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2004.11.006>

Kietaibl S., Ahmed A., Afshar A., et al. (2022) Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology second update 2022. *Eur J Anaesthesiol* 2023; 40:226–304. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000001803>

King M., Staffa S., Stricker P., et al. (2022) Safety of antifibrinolytics in 6583 pediatric patients having craniostomy surgery: A decade of data reported from the multicenter Pediatric Craniofacial Collaborative Group Vol 32, 12: 1339-1346. <https://doi.org/10.1111/pan.14540>

Kratzer S., Irl H., Mattusch C., et al.(2014) Tranexamic acid impairs gamma-aminobutyric acid receptor type A-mediated synaptic transmission in the murine amygdala: a potential mechanism for drug-induced seizures? *Anesthesiology* ; 120:639–649. <https://doi.org/10.1097/aln.000000000000103>

Levy J. (2010). Antifibrinolytic therapy: new data and new concepts. *Lancet*; 376:3–4. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60939-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60939-7)

Maniatis A., Earnshaw P., Benoni G., et al. (2011) Detection, evaluation, and management of preoperative anaemia in the elective orthopaedic surgical patient: NATA guideline. *Br J Anaesth.* Jan;106(1):13-22. <https://doi.org/10.1093/bja/aeq361>

Molenaar I., Warnaar N., Groen H., et al. (2007) Efficacy and safety of antifibrinolytic drugs in liver transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant* 7:185–94. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2006.01591.x>

Nilsson I. (1980) Clinical pharmacology of aminocaproic and tranexamic acids. *J Clin Pathol Suppl (R Coll Pathol)* 14:41–47.

Ortmann E., Besser M., Klein A. (2013) Antifibrinolytic agents in current anaesthetic practice. *Br J Anaesth* ; 111:549–563. <https://doi.org/10.1093/bja/aet154>

Sharma V., Katznelson R., Jerath A., et al. (2013) The association between tranexamic acid and convulsive seizures after cardiac surgery: a multivariate analysis in 11 529 patients. *Anaesthesia*; 69: 124–30. <https://doi.org/10.1111/anae.12516>

Sukeik M., Alshryda S., Haddad F., et al. (2011) Systematic review and meta-analysis of the use of tranexamic acid in total hip replacement. *J Bone Joint Surg Br* 93:39–46. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.93B1.24984>

The CRASH-2 trial collaborators (2010) Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet* Vol. 376 P-23-32. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60835-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60835-5)

The CRASH-3 trial collaborators (2019) Effects of tranexamic acid on death, disability, vascular occlusive events and other morbidities in patients with acute traumatic brain injury (CRASH-3): a randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet* Vol.394 P1713-1723. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32233-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32233-0)

Tzortzopoulou A., Cepeda M., Schumann R., et al.(2008) Antifibrinolytic agents for reducing blood loss in scoliosis surgery in children. *Cochrane Database Syst Rev* (3):CD006883.

Use of antifibrinolytic therapy in the perioperative period in children

Faryna Liubov, Biliaiev Andriy

Department of Pediatric surgery, anesthesiology, orthopedics and traumatology of Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Address for correspondence:

Faryna Liubov

E-mail: liubovfaryna02@gmail.com

Abstract. The course of surgical interventions in children can be complicated by the development of perioperative bleeding. The use of drugs with antifibrinolytic action reduces and prevents the development of intraoperative blood loss in adults and children. Antifibrinolytic drugs such as tranexamic acid have been shown to be effective in reducing perioperative blood loss, transfusion in adult patients and children in trauma, cardiosurgical and major orthopedic interventions. However, the use of this drug in the category of high-risk patients and in loading doses > 100 mg/kg may be associated with the development of thromboembolic and convulsive complications. One of the advantages of using aminocaproic acid is wide availability, cost and, at the same time, effectiveness. Comparing the effectiveness of lysine derivatives in patients with craniosynostosis, A.Borst and C. Bonfield note that when using aminocaproic acid compared to tranexamic acid, the level of intraoperative blood loss increases (21 ± 13 vs. 17 ± 10), but it is not statistically significant. Aprotinin, as a drug for reducing blood circulation in cardiosurgical diseases in comparison with lysine derivatives, is more effective for reducing perioperative blood. After The Blood Conservation Using Antifibrinolytics in a Randomized Trial (BART) (Fergusson D. et al. 2008) aprotinin is limited in many countries because of the high rate of thromboembolic complications and increased mortality. Currently, the anti-inflammatory properties of not only aprotinin, but also tranexamic and aminocaproic acids are being actively investigated.

Keywords: [Antifibrinolytic Agents](#), [Hemostatics](#), [Tranexamic Acid](#), [Aminocaproic Acid](#), [Aprotinin](#), [Hemorrhage](#), [Perioperative Period](#).



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: 615.322:616-006-085

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.4\(142\).2023.145-152](https://doi.org/10.32345/USMYJ.4(142).2023.145-152)

Received: August 24, 2023

Accepted: October 30, 2023

**The influences of alkaloids of *Chelidonium majus* L.,
Colchicum autumnale L, *Catharanthus roseus* (L.) G.Don and *Vinca
minor* L. on malignant neoplasms, the review of modern researches.**Pavlenko Oleksii¹, Strokina Iryna²¹Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine²Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine**Corresponding author:**

Strokina Iryna

E-mail: irene-strokina@ukr.net

Abstract: *natural alkaloids of *Chelidonium majus* L., *Colchicum autumnale* L. and *Catharanthus roseus* (L.) G.Don are anticancer agents. Some of them, such as colchicine, vincristine and vinblastine, are used in modern medicine, as chemotherapy medicines against malignant neoplasms, some of them are effective supplement to conventional methods or works to prevent cancer onset (chelidonine, sanguinarine, chelerythrine, protopine and allocryptopine). The effect of mitotic poisons that are alkaloids of *Colchicum autumnale* colchicine, *Catharanthus roseus* vincristine and vinblastine against malignant neoplasms began to be studied in the last century, the fact of mitotic spindle violation is given in a large number of works. However, the mechanisms of apoptosis under their influence have been little studied. The alkaloids of *Chelidonium majus* and *Vinca minor* L. have been much less studied, both in clinical studies and experimental ones, including insufficiently researched their anti-proliferative action, the ability to cause apoptosis and its possible mechanism. The research of apoptosis mechanisms caused by natural antitumor agents, will allow creating more effective and saving medicines based on the active ingredients of plant raw materials in the future. The aim of the paper was the analysis of the effect of the main alkaloids of *Chelidonium majus*, *Colchicum autumnale*, *Catharanthus roseus* and *Vinca minor* on malignant neoplasms and the mechanisms of such an influence with the help of analytic review of foreign and Ukrainian literature for the period 2002-2023 using medical database PubMed. The researched data obtained on cell lines, laboratory animals (in vitro) and clinic studies were analyzed. According to the analysis of the literature of recent years, the cytotoxic and anti-proliferative effects of natural alkaloids of *Chelidonium majus* chelidonine, *Colchicum autumnale* colchicine, *Catharanthus roseus* vincristine and vinblastine and *Vinca minor* vincamine on malignant neoplasms can be considered proven. Colchicine caused apoptosis in high doses, chelidonine, on the contrary, caused apoptosis of malignant cells in relatively low doses; in large doses it caused autophagy. The signaling pathways of apoptosis mechanisms of malignant cells under the influence of chelidonine, colchicine, vincristine, vinblastine and vincamine are much less studied and require additional research. Most of the results support the mitochondrial pathway, but there is a view in favor of the receptor-mediated pathway. The medicine, which contained alkaloids of *Chelidonium majus*,*

showed a positive effect when used in combination with conventional antitumor therapy. *Chelidonium majus* and *Vinca minor* alkaloids are candidates for their use in antitumor therapy, but clinical studies of these agents are insufficient.

Keywords: [Neoplasms](#), [Colchicine](#), [Vincamine](#), [Vincristine](#), [Vinblastine](#), *Chelidonium majus*, Chelidonine

Introduction

Malignant neoplasms are one of the most significant causes of death from diseases in the world (Dhyani, Quispe & Sharma, 2022; Sharifi-Rad, Quispe & Butnariu, 2021; Sharifi-Rad, Quispe & Patra, 2021).

Medicinal plants containing alkaloids are used in phytotherapy in different countries to prevent tumors onset (Dhyani et al, 2022; Gilca, Gaman & Panait, 2010; Hossain, Quispe & Saikat, 2022; Koklesova, Liskova & Samec, 2020) and with combination together with conventional therapies of neoplasms (Ernst & Schmidt, 2005; Gansauge, Ramadani & Pressmar, 2002; Gilca et al, 2010; Ковальчук, Гуля та Лучків, 2006). Colchicine, vincristine, vinblastine and their synthetic derivatives are medicines of modern chemotherapy.

Among the medical plants containing alkaloids, the most noteworthy are *Chelidonium majus* L, *Colchicum autumnale* L, *Catharanthus roseus* (L.) G.Don and *Vinca minor* L. The effect of mitotic poisons that are alkaloids by *Colchicum autumnale* colchicine and *Catharanthus roseus* vincristine and vinblastine against malignant neoplasms began to be studied in the last century, the fact of mitotic spindle violation is given in a large number of works. However, the mechanisms of apoptosis under their influence have been little investigated. The alkaloids of *Chelidonium majus* and *Vinca minor* have been much less studied, both in clinical studies and experimental ones, including insufficiently researched their anti-proliferative action, the ability to cause apoptosis and its possible mechanism.

The research of apoptosis mechanisms caused by natural antitumor agents, will allow creating more effective and saving medicines based on the active ingredients of plant raw materials in the future.

Aim

To analyze the influence of the chelidonine, sanguinarine, chelerythrine, protopine and allo-

cryptopine contained in *Chelidonium majus*; colchicine contained in *Colchicum autumnale*; vincristine and vinblastine contained in *Catharanthus roseus*; vincamine contained in *Vinca minor* on malignant neoplasms and the mechanisms of these agents' effects reflected in modern scientific literature.

Materials and methods

Analytical review of Ukrainian and foreign literature for the period 2002-2023, which is dedicated to the effect of *Chelidonium majus*, *Colchicum autumnale*, *Catharanthus roseus*, *Vinca minor* and/or their main alkaloids on malignant neoplasms and the mechanisms of such an influence with the help of medical database PubMed.

Review and discussion

Greater celandine (*Chelidonium majus* L.), Papaveraceae Family. Celandine herb contains three main subgroups of isoquinoline alkaloids: with protoberberine (berberine, coptisine), protopine (protopine, allocryptopine) and benzophenanthridine (chelidonine, chelerythrine, sanguinarine) structures. Alkaloids in celandine exist both in the free and in the chelidonic acid-bound state. There are also flavonoids, ascorbic acid, carotenoids, organic acids and other biologically active substances in small quantities (Дашутіна, 2003). Among all

celandine alkaloids, the most biologically active are isoquinoline alkaloids, benzophenanthridine subgroup and especially, chelidonine, is the most effective (Havelek, Seifrtova & Kralovec 2016; Noureini & Esmaili, 2014).

According to Habermehl, Kammerer & Handrick, (2006) drug Ukrain, which included alkaloids of *Chelidonium majus* chelidonine, sanguinarine, chelerythrine, protopine and allocryptopine, is an inducer of malignant cells apoptosis. The drug caused depolarization of the mitochondrial membrane and caspases activation. This process is shown in Figure 1.

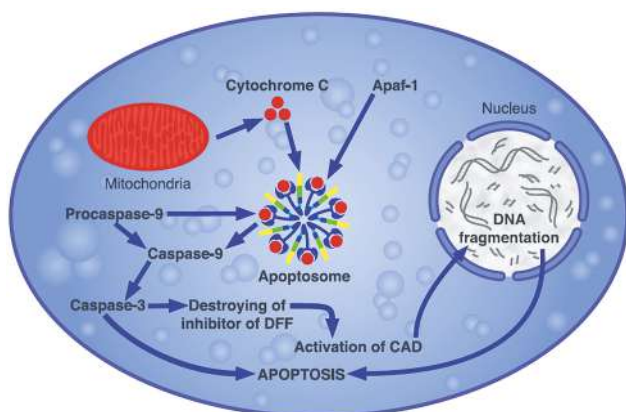


Figure 1. The probable scheme of malignant cells apoptosis under celandine alkaloids with the participation of intrinsic (mitochondrial) pathway. Depolarization of mitochondrial membrane causes cytochrome C releasing from mitochondria, which, together with Apaf-1 (Apoptotic peptidase activating factor 1) and procaspase-9 form apoptosome. Apoptosome activates caspase-9. the last can also be activated by procaspase-9. Activated caspase-9 activates caspase-3, which destroys inhibitor of DFF (DNA fragmentation factor). DFF activates CAD (caspase-activated DNase). CAD is an enzyme destroying DNA, which in turn leads to the final stage of apoptosis.

Caspase-8 and FADD (Fas-associated Death Domain) are two important signaling molecules of the death receptors apoptosis pathway. It was reported that Ukrain-induced apoptosis did not require the presence of caspase-8 and FADD, expression of the caspase-8 inhibitor cFLIP-L (cFLIP – cellular FADD-like interleukin-1 converting enzyme (FLICE) inhibitory protein) or resistance to the death receptor ligands failed to inhibit Ukrain-induced apoptosis. This indicates a signaling pathway independent of the death receptor (Habermehl et al, 2006). At the same time, broad-spectrum caspase inhibitor zVAD-fmk blocked drug-induced cell death. The authors also noted the participation of Bcl-2 (B-cell lymphoma/leukemia-2), which are regulatory proteins exactly of mitochondrial pathway of apoptosis (Habermehl et al, 2006; Papaliagkas, Anogianaki & Anogianakis, 2007). Both pathways, extrinsic (death receptors) and intrinsic (mitochondrial) with the expression of caspase-8 inhibitor cFLIP and the resistance to death receptors are shown in the Figure 2.

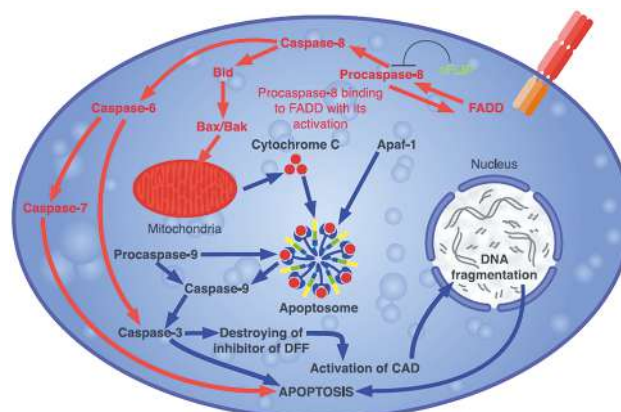


Figure 2. The probable scheme of malignant cells apoptosis under celandine alkaloids with the participation of extrinsic pathway and intrinsic (mitochondrial) pathways with the expression of procaspase-8 inhibitor and death receptors resistance. The expression of procaspase-8 inhibitor (FLIP, green color) causes the impossibility of caspase cascade activation from procaspase-8 to caspase-7. The same result takes place under death receptor resistance. The failed ways are shown with red. In spite of it, the apoptosis is possible. Apaf-1 -Apoptotic peptidase activating factor 1 DFF - DNA fragmentation factor) CAD -caspase-activated DNase)

The drug Ukrain, produced from Celandine, in combination with conventional antitumor treatment increased the survival of patients with pancreatic cancer (Gansauge et al, 2002). Its therapeutic effect on a number of malignant neoplasms is noted, while the methodological basis of most clinical studies was insufficient (Ernst & Schmidt 2005).

Among the alkaloids of *Chelidonium majus*, chelidonine is most studied. It induces apoptosis of cancer cells (Havelek, Seifrtova & Kralovec 2016; Noureini & Esmaili, 2014; Noureini & Wink, 2009; Paul, Bishayee & Ghosh, 2012; Камінський В.О., 2006;), including human lymphoma cells and works against this neoplasm together with other alkaloids, which are sanguinarine, chelerythrine and coptisine (Камінський В.О., 2006). Chelidonine also induces apoptosis of MCF-7 breast cancer cell line (MCF-Michigan Cancer Foundation, MCF-7 is breast adenocarcinoma cell line) (Noureini & Esmaili, 2014), HeLa cells (HeLa is cervical cancer cell line), (Paul et al, 2012), leukemic T-cells (Havelek et al, 2016), human ovarian cancer cells (Shen, Lee & Joo, 2022). Apoptosis is not the only way

of chelidonine cytotoxic action, it is noted that chelidonine induces apoptosis at low doses in MCF-7 breast adenocarcinoma cells, but at high doses, it causes autophagy of this type of cancer cells (Noureini & Esmaili, 2014). There are studies of apoptosis's mechanisms caused by chelidonine alone. Камінський (2006) notes that the induction of apoptosis was carried out at mitochondrial level. The author also suggests that the induction of lymphoma cells apoptosis under the influence of chelidonine can be carried out with the involvement of caspase-9 and caspase-8, the last one takes part in receptor-mediated pathway of apoptosis (Камінський В.О., 2006). Caspases participate in two different pathways of apoptosis: extrinsic, mediated through death receptors and subsequent activation of caspase-8, and intrinsic, mitochondrial pathway through activation of caspase-9 (Wen, Lin & Liu 2012). At the same time, caspase-8, which is formed at extrinsic pathway, can also activate the intrinsic pathway through Bid (Bid is proapoptotic BH3 domain bcl2), that is, through a proapoptotic member of the protein family bcl-2. Moreover, there are ways for caspase-8 activation without death receptors (Wen et al, 2012). These apoptotic ways are shown in Figure 3. Taking into consideration the most scientific data, we suggest these mechanisms are to be the most probable.

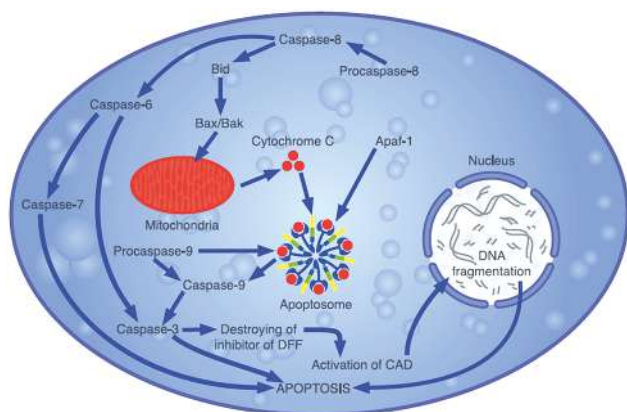


Figure 3. The probable scheme of malignant cells apoptosis under celandine alkaloids with the participation of extrinsic pathway and intrinsic (mitochondrial) pathways without death receptors participation. Apaf-1 - Apoptotic peptidase activating factor 1 DFF - DNA fragmentation factor) CAD -caspase-activated DNase) Bid, Bax, Bad - proapoptotic proteins

The participation of both caspase-8 and caspase-9 is confirmed by Havelek et al (2016). Data by Камінський (2006) and Havelek et al (2016) partially contradict the data by Habermehl et al. (2006), who proved the insignificance of caspase-8 expression in apoptosis under the influence of drug Ukrain.

In favor of mitochondrial pathway of the effect of chelidonine, data on the disappearance of the mitochondrial membrane potential indicate (Havelek et al, 2016; Paul et al, 2012). Cell cycle arrest (Havelek et al, 2016; Noureini & Wink, 2009; Paul et al, 2012), DNA fragmentation (Paul et al, 2012) under the influence of chelidonine and inhibition of telomerase in submicromolar concentrations of chelidonine (Noureini & Esmaili, 2014) are also noted. These data support Noureini & Wink, (2009), who reported that low doses of chelidonine caused a decrease in telomerase activity.

The study of signaling pathways in HeLa cells showed that chelidonine could effectively induce apoptosis due to the expression of genes encoding p38, p53 and other proapoptotic genes and suppressing the expression of Protein kinase B (AKT), phosphatidylinositol 3-kinases (PI3K), Janus kinase 3 (JAK3), signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3), oncoproteins E6 and E7, and anti-apoptotic genes (Paul et al, 2012).

Autumn crocus (*Colchicum autumnale* L), Colchicaceae family. All parts of the plant contain alkaloids: colchicine and colchamine. Colchicine has significant anti-proliferative activity (Li, Hu & Pu, 2022), it inhibited sufficiently proliferation and induced apoptosis by modulating the expression level of several genes and carried out anticancer effect on human breast adenocarcinoma MCF-7 and mouse breast cancer cell line 4T1 (Adham Foumani, Irani & Shokoohinia, 2022). The authors suggest that colchicine may be a potential candidate for the prevention and treatment of breast cancer. A serious drawback of colchicine, which limits its use in effective doses, is toxicity (Lin, Yeh & Huang, 2021), however, a currently synthesized colchicine-magnolol hybrid inhibited the growth of lung carcinoma cells (Li et al, 2022). Colchicine works primarily by inhibiting microtubule polymerization (Dhyani et al, 2022),

which in turn, affects numerous cellular processes, namely: maintenance of shape, signaling, division, migration, and cellular transport (Angelidis, Kotsialou & Kossovakis, 2018). In addition to its effect on microtubule polymerization, which is anti-proliferative, colchicine also induces apoptosis. Chen et al, (2012) believe that apoptosis under the action of colchicine is carried out through the intrinsic, i.e. mitochondrial, pathway. A decrease of the mitochondrial membrane potential, activation of caspase-3 and -9, an increase of Bax (BCL2 associated X protein, apoptosis regulator) and a decrease of Bcl-2 were shown (Chen et al, 2012). According to these data, this mechanism is similar to the one shown in Figure 3 for celandine alkaloids.

Pink periwinkle (*Catharanthus roseus* (L.) G.Don), Apocynaceae Family

Pink periwinkle herb contains up to 60 alkaloids, several of them are important. *Catharanthus roseus* alkaloids were among the first plant alkaloids to be developed as anticancer drugs for humans. Currently, they are divided into the first generation drugs (vincristine, vinblastine), the second generation (semi-synthetic derivatives (vindesine) and the third generation ones (vinorelbine, vinflunine) (Arora & Menezes, 2021). They are mitotic poisons, specific antitubulin remedies. Vinblastine is used as an antitumor chemotherapy drug (Haq, Rahman & Faizi, 2018), including in the treatment of Hodgkin lymphoma, non-Hodgkin lymphoma, breast cancer, Kaposi's sarcoma, prostate cancer, acute lymphoblastic leukemia and nephroblastoma (Dhyani et al, 2022), as well as in veterinary practice in the chemotherapeutic treatment of mastocytoma in dogs (Macedo, de Queiroz & Casagrande, 2022; Ossowska, Picornell & Finotello 2023; Stiborova, Treggiari & Amores-Fuster, 2019; Todd, Nguyen & White, 2021).

Vincristine is used as a chemotherapy remedy in the treatment of leukemia, lymphoma, myeloma, breast cancer (Dhyani et al, 2022), especially non-Hodgkin lymphoma (Škubník, Pavličková & Ruml, 2021).

The mechanism of pink periwinkle alkaloids is the following: inhibition of tubulin polymerization in low doses, tubulin polymerization is necessary for the formation of the mitotic spindle during the metaphase of the cell cycle; in high doses,

pink periwinkle alkaloids cause cell cycle arrest and apoptosis. (Arora & Menezes, 2021). The mechanism of action on microtubules is similar to that of colchicine, with tubulin having three binding domains: paclitaxel, *Catharanthus roseus* alkaloids and colchicine domains. (Cheng & Feng (2020)

Small periwinkle (*Vinca minor* L.), Apocynaceae Family

Vincamine, an alkaloid of *Vinca minor*, is used as a dietary supplement and vasodilator. Al-Rashed, Baker & Ahmadi, (2021) have demonstrated for the first time the possibility of using vincamine as an antitumor agent on the adenocarcinoma cell line A549 of human alveolar basal cell epithelium. Vincamine stimulated caspase-3-dependent apoptosis and reduced mitochondrial membrane potential, stimulated the release of cytochrome C. The non-toxicity of vincamine was shown on non-tumorigenic cell lines - BEAS-2B (human bronchial epithelial cell line) and 3T3-L1 (cloned cell line from a mouse embryo) (Al-Rashed et al, 2021). The release of cytochrome C and decreased mitochondrial membrane potential, which were researched by Al-Rashed et al. (2021), are indicators of the intrinsic signaling pathway of apoptosis. This way is shown in Figure 1. It is significant that one study proved the apoptosis of malignant cells and the absence of toxicity of the drug for healthy cells.

Conclusions

According to the analysis of the literature of recent years, the cytotoxic and anti-proliferative effects of natural alkaloids of *Chelidonium majus* chelidonine, *Colchicum autumnale* colchicine, *Catharanthus roseus* vincristine and vinblastine and *Vinca minor* vincamine on malignant cells can be considered proven.

Colchicine caused apoptosis in high doses, chelidonine, on the contrary, caused apoptosis of malignant cells in relatively low doses; in large doses it caused autophagy.

The signaling pathways of apoptosis mechanisms of malignant cells under the influence of chelidonine, colchicine, vincristine, vinblastine and vincamine are much less studied and require additional research. Most of the results support the mitochondrial pathway, but there is a view in favor of the receptor-mediated pathway.

The medicine, which contained alkaloids of *Chelidonium majus*, showed a positive effect when used in combination with conventional antitumor therapy.

Chelidonium majus and *Vinca minor* alkaloids are candidates for their use in antitumor therapy, but clinical studies of these agents are insufficient.

Financing

This study did not receive external funding

Conflict of interests

The authors declare the absence of any conflict of interests

Consent to publication

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

ORCID ID and authors contribution

[0000-0002-4253-1120](https://orcid.org/0000-0002-4253-1120) (A, B, D) Pavlenko Oleksii

[0000-0002-3873-1111](https://orcid.org/0000-0002-3873-1111) (D, E, F) Strokina Iryna
A – Research concept and design, B – Collection and/or assembly of data, C – Data analysis and interpretation, D – Writing the article, E – Critical revision of the article, F – Final approval of article

REFERENCES

- Adham Foumani, E., Irani, S., Shokoohinia, Y., & Mostafaie, A. (2022). Colchicine of *Colchicum autumnale*, A Traditional Anti-Inflammatory Medicine, Induces Apoptosis by Activation of Apoptotic Genes and Proteins Expression in Human Breast (MCF-7) and Mouse Breast (4T1) Cell Lines. *Cell journal*, 24(11), 647–656. <https://doi.org/10.22074/cellj.2022.8290>
- Al-Rashed, S., Baker, A., Ahmad, S. S., Syed, A., Bahkali, A. H., Elgorban, A. M., & Khan, M. S. (2021). Vincamine, a safe natural alkaloid, represents a novel anticancer agent. *Bioorganic chemistry*, 107, 104626. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2021.104626>
- Arora, R. D., & Menezes, R. G. (2021). *Vinca Alkaloid Toxicity*. In StatPearls. StatPearls Publishing. Bookshelf ID: NBK557842
- Angelidis, C., Kotsialou, Z., Kossyvakis, C., Vrettou, A. R., Zacharoulis, A., Kolokathis, F., ... Giannopoulos, G. (2018). Colchicine Pharmacokinetics and Mechanism of Action. *Current pharmaceutical design*, 24(6), 659–663. <https://doi.org/10.2174/1381612824666180123110042>
- Chen, X. M., Liu, J., Wang, T., & Shang, J. (2012). Colchicine-induced apoptosis in human normal liver L-02 cells by mitochondrial mediated pathways. *Toxicology in vitro : an international journal published in association with BIBRA*, 26(5), 649–655. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2012.01.024>
- Cheng, Z., Lu, X., & Feng, B. (2020). A review of research progress of antitumor drugs based on tubulin targets. *Translational cancer research*, 9(6), 4020–4027. <https://doi.org/10.21037/tcr-20-682>
- Dhyani, P., Quispe, C., Sharma, E., Bahukhandi, A., Sati, P., Attri, D. C., ... Cho, W. C. (2022). Anticancer potential of alkaloids: a key emphasis to colchicine, vinblastine, vincristine, vindesine, vinorelbine and vincamine. *Cancer cell international*, 22(1), 206. <https://doi.org/10.1186/s12935-022-02624-9>
- Ernst, E., & Schmidt, K. (2005). *Ukrain - a new cancer cure? A systematic review of randomised clinical trials*. *BMC cancer*, 5, 69. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-5-69>
- Gansauge, F., Ramadani, M., Pressmar, J., Gansauge, S., Muehling, B., Stecker, K., ... Beger, H. G. (2002). NSC-631570 (Ukrain) in the palliative treatment of pancreatic cancer. Results of a phase II trial. *Langenbeck's archives of surgery*, 386(8), 570–574. <https://doi.org/10.1007/s00423-001-0267-5>
- Gilca, M., Gaman, L., Panait, E., Stoian, I., & Atanasiu, V. (2010). *Chelidonium majus--an integrative review: traditional knowledge versus modern findings*. *Forschende Komplementarmedizin* (2006), 17(5), 241–248. <https://doi.org/10.1159/000321397>
- Habermehl, D., Kammerer, B., Handrick, R., Eldh, T., Gruber, C., Cordes, N., ... Jendrossek, V. (2006). Proapoptotic activity of *Ukrain* is based on *Chelidonium majus* L. alkaloids and mediated via a mitochondrial death pathway. *BMC cancer*, 6, 14. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-6-14>
- Haque, A., Rahman, M. A., Faizi, M. S. H., & Khan, M. S. (2018). Next Generation Antineoplastic Agents: A Review on Structurally Modified Vinblastine (VBL) Analogues. *Current medicinal chemistry*, 25(14), 1650–1662. <https://doi.org/10.2174/0929867324666170502123639>
- Havelek, R., Seifrtova, M., Kralovec, K., Krocova, E., Tejkalova, V., Novotny, I., ... Rezacova, M. (2016). Comparative cytotoxicity of chelidonine and homochelidonine, the dimethoxy analogues isolated from *Chelidonium majus* L. (Papaveraceae), against human leukemic and lung carcinoma cells. *Phytomedicine: international journal of phytotherapy and phytopharmacology*, 23(3), 253–266. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2016.01.001>
- Hossain, R., Quispe, C., Saikat, A. S. M., Jain, D., Habib, A., Janmeda, P., ... Calina, D. (2022). Biosynthesis of Secondary Metabolites Based on the Regulation of MicroRNAs. *BioMed research international*, 2022, 9349897. <https://doi.org/10.1155/2022/9349897>

Koklesova, L., Liskova, A., Samec, M., Qaradakh, T., Zulli, A., Smejkal, K., ... Kubatka, P. (2020). Genoprotective activities of plant natural substances in cancer and chemopreventive strategies in the context of 3P medicine. *The EPMA journal*, 11(2), 261–287. <https://doi.org/10.1007/s13167-020-00210-5>

Li, Z., Hu, S., Pu, L. Y., Li, Z., Zhu, G., Cao, Y., ... Wu, Z. (2022). Design, synthesis and biological evaluation of a novel colchicine-magnolol hybrid for inhibiting the growth of Lewis lung carcinoma in Vitro and in Vivo. *Frontiers in chemistry*, 10, 1094019. <https://doi.org/10.3389/fchem.2022.1094019>

Lin, Z. Y., Yeh, M. L., Huang, C. I., Chen, S. C., Huang, C. F., Huang, J. F., ... Chuang, W. L. (2021). Potential of novel colchicine dosage schedule for the palliative treatment of advanced hepatocellular carcinoma. *The Kaohsiung journal of medical sciences*, 37(7), 616–623. <https://doi.org/10.1002/kjm2.12374>

Macedo, T. R., de Queiroz, G. F., Casagrande, T. A. C., Alexandre, P. A., Brandão, P. E., Fukumasu, H., ... Matera, J. M. (2022). Imatinib Mesylate for the Treatment of Canine Mast Cell Tumors: Assessment of the Response and Adverse Events in Comparison with the Conventional Therapy with Vinblastine and Prednisone. *Cells*, 11(3), 571. <https://doi.org/10.3390/cells11030571>

Noureini, S. K., & Esmaili, H. (2014). Multiple mechanisms of cell death induced by chelidone in MCF-7 breast cancer cell line. *Chemico-biological interactions*, 223, 141–149. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2014.09.013>

Noureini, S. K., & Wink, M. (2009). Transcriptional down regulation of hTERT and senescence induction in HepG2 cells by chelidone. *World journal of gastroenterology*, 15(29), 3603–3610. <https://doi.org/10.3748/wjg.15.3603>

Ossowska, M., Picornell, J. A., Finotello, R., Amores-Fuster, I., & Tanis, J. B. (2023). Pre-operative neoadjuvant vinblastine-prednisolone in canine mast cell tumours: A single-centre retrospective cohort study. *Veterinary and comparative oncology*, 21(3), 447–459. <https://doi.org/10.1111/vco.12904>

Papaliagkas, V., Anogianaki, A., Anogianakis, G., & Ilonidis, G. (2007). The proteins and the mechanisms of apoptosis: a mini-review of the fundamentals. *Hippokratia*, 11(3), 108–113.

Paul, A., Bishayee, K., Ghosh, S., Mukherjee, A., Sikdar, S., Chakraborty, ... Khuda-Bukhsh, A. R. (2012). Chelidone isolated from ethanolic extract of *Chelidonium majus* promotes apoptosis in HeLa cells through p38-p53 and PI3K/AKT signalling pathways. *Zhong xi yi jie he xue bao = Journal of Chinese integrative medicine*, 10(9), 1025–1038. <https://doi.org/10.3736/jcim20120912>

Sharifi-Rad, J., Quispe, C., Butnariu, M., Rotariu, L. S., Sytar, O., Sestito, S., ... Calina, D. (2021). Chitosan nanoparticles as a promising tool in nanomedicine with particular emphasis on oncological treatment. *Cancer cell international*, 21(1), 318. <https://doi.org/10.1186/s12935-021-02025-4>

Sharifi-Rad, J., Quispe, C., Patra, J. K., Singh, Y. D., Panda, M. K., Das, G., ... Calina, D. (2021). Paclitaxel: Application in Modern Oncology and Nanomedicine-Based Cancer Therapy. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2021, 3687700. <https://doi.org/10.1155/2021/3687700>

Shen, L., Lee, S., Joo, J. C., Hong, E., Cui, Z. Y., Jo, E., ... Jang, H. J. (2022). Chelidonium majus Induces Apoptosis of Human Ovarian Cancer Cells via ATF3-Mediated Regulation of Foxo3a by Tip60. *Journal of microbiology and biotechnology*, 32(4), 493–503. <https://doi.org/10.4014/jmb.2109.09030>

Škubník, J., Pavlíčková, V. S., Ruml, T., & Rimpelová, S. (2021). Vincristine in Combination Therapy of Cancer: Emerging Trends in Clinics. *Biology*, 10(9), 849. <https://doi.org/10.3390/biology10090849>

Stiborova, K., Treggiari, E., Amores-Fuster, I., Del Busto, I., Killick, D., Maddox, T., ... Blackwood, L. (2019). Haematologic toxicity in dogs with mast cell tumours treated with vinblastine/prednisolone chemotherapy with/without radiotherapy. *The Journal of small animal practice*, 60(9), 534–542. <https://doi.org/10.1111/jsap.13047>

Todd, J. E., Nguyen, S. M., White, J., Langova, V., Thomas, P. M., & Tzannes, S. (2021). Combination vinblastine and palladia for high-grade and metastatic mast cell tumors in dogs. *The Canadian veterinary journal = La revue veterinaire canadienne*, 62(12), 1335–1340.

Wen X, Lin ZQ, Liu B, Wei YQ. Caspase-mediated programmed cell death pathways as potential therapeutic targets in cancer. *Cell Prolif*. 2012 Jun;45(3):217-24. doi: 10.1111/j.1365-2184.2012.00814.x. Epub 2012 Mar 20. PMID: 22429822; PMCID: PMC6495317.

Дашутіна, С. Л. (2003). Стандартизація препаратів на основі діючих речовин чистотілу. *Фармаком*, (3), 41–45.

Камінський В.О., 2006. Механізми індукції апоптозу у лімфомних клітинах під впливом алкалоїдів чистотілу. автореф. дис... канд. біол. наук: 03.00.11; НАН України, Інститут біології клітини. Національна бібліотека України ім.В.І.Вернадського. РАЗ45963

Ковальчук, В. М., Гуля, Б. М., Лучків, В. І., Іванчук, І. З., Ташієв, Р. К., Потопальський, А. І., & Потопальська, Ю. А. (2006). Використання протипухлинного препарату з групи алкілованих тіофосфамідом алкалоїдів чистотілу великого при злжкісних новоутвореннях шій без первинного осередку. *Онкологія*, 8(3), 278–280. URI: <http://dspace.nbuv.gov.ua/handle/123456789/19556>

Вплив алкалоїдів Чистотілу великого, Пізньоцвіту осіннього, Барвінку рожевого та Барвінку малого на злоякісні новоутворення, огляд сучасних досліджень

Павленко Олексій, Строкіна Ірина

¹Київський Національний університет імені Тараса Шевченка, Київ, Україна

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

Corresponding author:

Strokina Iryna

E-mail: irene-strokina@ukr.net

Анотація: природні алкалоїди Чистотілу великого, Пізньоцвіту осіннього та Барвінку рожевого є протипухлинними засобами, які використовуються у сучасній медицині як препарати хіміотерапії злоякісних новоутворень (колхіцин, вінкристин, вінбластин), іноді як ефективне доповнення до конвенційних методів лікування та як засоби, що попереджають виникнення новоутворень (хелідонін, сангвінарин, хелеритрин, протопін та алокриптопін). Вплив «мітозних отрут», алкалоїдів Пізньоцвіту осіннього колхіцину, Барвінку рожевого вінкристину та вінбластину на злоякісні новоутворення почав вивчатися ще у минулому столітті, факт порушення мітотичного веретена наведений у великій кількості робіт, проте механізми апоптозу під їх впливом вивчені мало. Ще набагато менш вивчені алкалоїди Чистотілу великого та Барвінку малого, як у клінічних дослідженнях, так і експериментальних, у тому числі недостатньо досліджені антипроліферативна дія, здатність викликати апоптоз та його можливі механізми. Дослідження механізмів апоптозу, що спричинений природними протипухлинними засобами, дозволить у майбутньому створити більш ефективні та безпечні лікарські препарати на основі діючих речовин рослинної сировини. Метою дослідження був аналіз впливу головних алкалоїдів *Chelidonium majus* L, *Colchicum autumnale* L, *Catharanthus roseus* (L.) G.Don та *Vinca minor* L. на злоякісні новоутворення та механізми такого впливу, за допомогою аналітичного огляду української та іноземної літератури, здійсненого за допомогою медичної наукової бази PubMed за 2002-2023 роки. Аналізувалися дані досліджень на клітинних лініях, лабораторних тваринах (in vitro) та клінічні дослідження. Відповідно до огляду літератури останніх років можна вважати доведеним цитотоксичний та антипроліферативний вплив природних алкалоїдів Чистотілу великого (*Chelidonium majus*) хелідоніну, Пізньоцвіта осіннього (*Colchicum autumnale*) колхіцину, Барвінка рожевого (*Catharanthus roseus*) вінкристину, вінбластину та Барвінка малого (*Vinca minor*) вінкаміну на злоякісні клітини. Колхіцин викликав апоптоз у високих дозах, хелідонін навпаки, спричинював апоптоз злоякісних клітин у відносно низьких дозах, у великих викликав аутофагію. Сигнальні шляхи механізмів апоптозу злоякісних клітин під впливом хелідоніну, колхіцину, вінкристину, вінбластину та вінкаміну вивчені набагато менш та потребують додаткових досліджень, більшість результатів свідчить на користь мітохондріального (внутрішнього) шляху, але є точка зору на користь рецептор-опосередкованого шляху. Препарат, що містив алкалоїди Чистотілу великого, показав позитивну дію при комплексному застосуванні разом зі конвенційною протипухлинною терапією. Алкалоїди Барвінку малого вінкаміну та Чистотілу великого є кандидатами на їх використання у протипухлинній терапії, проте клінічні дослідження зазначених препаратів недостатні.

Ключові слова: новоутворення, Чистотіл великий, хелідонін, колхіцин, вінкамін, вінкристин, вінбластин



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/>)

The Editorial Board of the Ukrainian Scientific Medical Youth Journal (USMYJ) would like to thank all the reviewers in 2023

Редакційна колегія Українського науково-медичного молодіжного журналу (УНММЖ) висловлює подяку всім рецензентам у 2023 році

Antonova-Rafi Yu. PhD., Associate Professor, Department of Biosafety and Human Health, National Technical University of Ukraine «Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute»

Антонова-Рафі Ю. к.тех.н., доцент, кафедри Біобезпеки і здоров'я людини, НТУУ «КПІ імені Ігоря Сікорського», Київ, Україна, <https://orcid.org/0000-0002-9518-4492>

Antonenko, K. PhD., Associate Professor, Department of Neurology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Антоненко К. к.мед.н., доцент, кафедри Неврології, Національний Медичний Університет імені О.О.Богомольця, Київ, Україна, <https://orcid.org/0000-0002-1936-5451>

Balabai, A. PhD., Associate Professor, Department of Pathological Anatomy, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Балабай А. к.мед.н., доцент, кафедри Патологічної Анатомії, Національний Медичний Університет імені О.О.Богомольця, Київ, Україна, <https://orcid.org/0000-0001-6716-5334>

Beniuk, V. M.D., Professor, Department of Obstetrics and Gynecology №3, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Бенюк В. д.мед.н., професор, кафедри Акушерства та Гінекології №3, Національний Медичний Університет імені О.О.Богомольця, Київ, Україна, <https://orcid.org/0000-0002-5984-3307>

Bidenko N. M.D., Professor, Department of Children's Therapeutic Dentistry and Prevention of Dental Diseases, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Біденко Н. д.мед.н., професор, кафедра дитячої терапевтичної стоматології та профілактики стоматологічних захворювань, Національний Медичний Університет імені О.О.Богомольця, Київ, Україна, <https://orcid.org/0000-0003-1132-2446>

Bilians'kyi, L. M.D., Professor, Department of of Surgery №1, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Білянський Л. д.мед.н., професор, кафедри Хірургії №1, Національний Медичний Університет імені О.О.Богомольця, Київ, Україна, <https://orcid.org/0000-0002-7318-6403>

Blagaia, A. PhD., Associate Professor, Department of Hygiene and Ecology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Благая А. к.мед.н., доцент, кафедри Гігієни та Екології, Національний Медичний Університет імені О.О.Богомольця, Київ, Україна, <https://orcid.org/0000-0002-2451-9689>

Boitsaniuk S. PhD., Associate Professor, Department of Therapeutic Dentistry, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine

Бойцанюк С. к.мед.н., доцент, кафедри терапевтичної стоматології, Тернопільський Національний Медичний Університет імені І.Я. Горбачевського, Тернопіль, України, <https://orcid.org/0000-0001-7742-1346>

Boyarchuk, O. M.D., Professor, Department of Pediatric Diseases and Pediatric Surgery, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine

Боярчук О. д.мед.н., професор, кафедри Дитячих Хвороб з Дитячою Хірургією, Тернопільський Національний Медичний Університет імені І.Я. Горбачевського, Україна, <https://orcid.org/0000-0002-1234-0040>

Brukhno R. PhD., Associate Professor, department of hygiene, occupational safety and occupational health, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Брухно Р. к.мед.н., доцент, кафедри гігієни, безпеки праці та професійного здоров'я, Національний Медичний Університет імені О.О.Богомольця, Київ, Україна, <https://orcid.org/0000-0002-6666-397X>

Didkovsky V. PhD., Associate Professor, Department of otorhinolaryngology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Дідковський В. к.мед.н., доцент, кафедри оторинології, Національний Медичний Університет імені О.О.Богомольця, Київ, Україна

Dorofeeva, O. M.D., Professor, Department of Physical Rehabilitation and Sports Medicine, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Дорофєєва О. д.мед.н., професор, кафедри Фізичної Реабілітації та Спортивної Медицини, Національний Медичний Університет імені О.О.Богомольця, Київ, Україна

Dyudina I. PhD., leading specialist of the department of postgraduate and doctoral studies, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Дюдіна І. к.мед.н., провідний фахівець відділу аспірантури та докторантури, Національний Медичний Університет імені О.О.Богомольця, Київ, Україна, <https://orcid.org/0000-0002-4135-1320>

Ergard N. PhD., Associate Professor, Department of Forensic Medicine And Medical Law, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Ергард Н. к.мед.н., доцент, кафедри судової медицини та медичного права, Національний Медичний Університет імені О.О.Богомольця, Київ, Україна, <https://orcid.org/0000-0002-6002-0463>

Cherniavskiy, V. M.D., Professor, Department of Internal Medicine №2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Чернявський В. д.мед.н., професор, кафедри Внутрішньої Медицини №2, Національний Медичний Університет імені О.О.Богомольця, Київ, Україна

Filipyuk, A. PhD., Associate Professor, Department of Internal Medicine №2, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine

Філіпюк А. к.мед.н., доцент, кафедри Внутрішньої медицини №2, Львівський Національний Медичний Університет імені Данила Галицького, Україна, <https://orcid.org/0000-0001-6641-0780>

Filyk, O. M.D., Associate Professor, Department of anesthesiology and intensive care, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine

Філік О. д.мед.н., доцент, кафедри Анестезіології та Інтенсивної Терапії, Львівський Національний Медичний Університет імені Данила Галицького, Україна, <https://orcid.org/0000-0003-3160-7617>

Franchuk V. M.D., Professor, Department of pathological anatomy with section course and forensic medicine, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine

Франчук В. д.мед.н., професор, кафедри патологічної анатомії з секційним курсом та судовою медициною, Тернопільський Національний Медичний Університет імені І.Я. Горбачевського, Україна, <https://orcid.org/0000-0001-8484-8049>

Gnylorybov A. M.D., Professor, Scientific and educational department, Amosov National Institute of Cardiovascular Surgery, Kyiv, Ukraine

Гнилорибов А. д.мед.н., професор, науково-навчальний відділ, Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова НАМН України, Київ, Україна, <https://orcid.org/0000-0001-5989-5548>

Golovatiuk D. PhD., Associate Professor, Department of Pediatric Surgery, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Головатюк Д. к.мед.н., доцент, кафедри дитячої хірургії, Національний Медичний Університет імені О.О.Богомольця, Київ, Україна, <https://orcid.org/0000-0002-3363-6158>

Golovko S. M.D., Professor, head of the urology clinic of the Main Military Medical Clinical Center of the Ministry of Defense of Ukraine, Ukraine

Головко С. д.мед.н., професор, начальник клініки урології Головного військово-медичного клінічного центру МО України, Україна, <https://orcid.org/0000-0001-9479-2675>

Gubska, O. M.D., Professor, Department of Therapy, Infective diseases and Dermatoveneorology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Губська О. д.мед.н., професор, кафедри Терапії, Інфекційних Хвороб та Дерматовенерології Післядипломної Освіти, Національний Медичний Університет імені О.О.Богомольця, Київ, Україна, <https://orcid.org/0000-0003-1083-2903>

Hanol I. PhD., Associate Professor, Department of Surgery №2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Ганоль І. к.мед.н., доцент, кафедри хірургії №2, Національний Медичний Університет імені О.О.Богомольця, Київ, Україна, <https://orcid.org/0000-0002-3470-2102>

Honchar O. PhD., Associate Professor, Department of Propedeutics of Internal Medicine, Nursing and Bioethics, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Гончарь О. к.мед.н., доцент, доцент кафедри пропедевтики внутрішньої медицини, медсестринства та біоетики, Харківський національний медичний університет, Харків, Україна, <https://orcid.org/0000-0001-6834-8845>

Horlach A. PhD., Associate Professor, Department of of general surgery №1, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Горлач А. мед.н., доцент, кафедри загальної хірургії №1, Національний Медичний Університет імені О.О.Богомольця, Київ, Україна

Horobets, A. PhD., Associate Professor, Department of Pediatrics № 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Горобець А. к.мед.н., доцент, кафедри Педіатрії № 1, Національний Медичний Університет імені О.О.Богомольця, Київ, Україна, <https://orcid.org/0000-0002-7610-9278>

Hrynzovskyi, A. M.D., Professor, Department of Emergency Medicine and Tactical Medicine, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Гринзовський А. д.мед.н., професор, кафедри медицини надзвичайних ситуацій та тактичної медицини, Національний Медичний Університет імені О.О.Богомольця, Київ, Україна, <https://orcid.org/0000-0002-8391-5294>

Karpenko O. PhD., Associate Professor, Department of propaedeutics of internal medicine №2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Карпенко О. к.мед.н., доцент, кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №2, Національний Медичний Університет імені О.О.Богомольця, Київ, Україна, <https://orcid.org/0000-0001-8952-8482>

Karpiuk, U. M.D., in pharmaceutical sciences., Professor Department of Pharmacognosy and Botany, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Карпюк У. д. фарм.н., професор, кафедри Фармакогнозії та Ботаніки, Національний Медичний Університет імені О.О.Богомольця, Київ, Україна, <https://orcid.org/0000-0002-8316-4910>

Khaitovych, M. PhD., Professor, Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Хайтович М. д.мед.н., професор, кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації, Національний Медичний Університет імені О.О.Богомольця, Київ, Україна, <https://orcid.org/0000-0001-6412-3243>

Klymenko, O. PhD., Associate Professor, Department of Pharmacology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Клименко О. к.мед.н., доцент, кафедри Фармакології, Національний Медичний Університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна, <https://orcid.org/0000-0002-2537-7029>

Kobyliak, N. M.D., Associate Professor, Department of Endocrinology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Кобиляк Н. д.мед.н., доцент, кафедри ендокринології, Національний Медичний Університет імені О.О.Богомольця, Київ, Україна, <https://orcid.org/0000-0001-9814-689X>

Kolenko Ju. M.D., Professor, Department of Dental therapy, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Коленко Ю. д.мед.н., професор, кафедра терапевтичної стоматології, Національний Медичний Університет імені О.О.Богомольця, Київ, Україна

Kolosovych I. V. M.D., Professor, Department of Surgery №2, Psychosomatic Medicine and Psychotherapy, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Колосович І. д.мед.н., професор, кафедри хірургії №2, Національний Медичний Університет імені О.О.Богомольця, Київ, Україна, <https://orcid.org/0000-0002-2031-4897>

Komisarenko, Yu. M.D., Professor, Department of Endocrinology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Комісаренко Ю. д.мед.н., професор, кафедри Ендокринології, Національний Медичний Університет імені О.О.Богомольця, Київ, Україна, <https://orcid.org/0000-0001-9912-4879>

Korcha, V. M.D., Professor, Department of Infectious Diseases and Epidemiology, skin and venereal diseases, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine

Копча В. д.мед.н., професор, кафедри Інфекційних Хвороб та Епідеміології, Шкірних та Венеричних Хвороб, Тернопільський Національний Медичний Університет імені І.Я. Горбачевського, Тернопіль, Україна, <https://orcid.org/0000-0001-9499-3733>

Korchak, A. M.D., Professor, Department of Maxillo-Facial Surgery and Innovative Dentistry, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Корчак А. д.мед.н., професор, кафедри Щелепно-лицьової хірургії та Інноваційної Стоматології, Національний Медичний Університет імені О.О.Богомольця, Київ, Україна, <https://orcid.org/0000-0002-3272-4658>

Kuryk, O. M.D., Professor, Department of Pathological Anatomy, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Курик О. д.мед.н., професор, кафедри Патологічної Анатомії, Національний Медичний Університет імені О.О.Богомольця, Київ, Україна, <https://orcid.org/0000-0003-3093-4325>

Levkiv M. PhD., Associate Professor, Department of Therapeutic Dentistry, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine

Левків М. к.мед.н., доцент, кафедри терапевтичної стоматології, Тернопільський Національний Медичний Університет імені І.Я. Горбачевського, Тернопіль, України

Lytvyn, H. PhD., Associate Professor, Department of Pediatric Infectious Diseases, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine

Литвин Г. к.мед.н., доцент, кафедри Дитячих Інфекційних хвороб, Львівський Національний Медичний Університет імені Данила Галицького, Україна, <https://orcid.org/0000-0002-6902-1024>

Mostbauer, H. PhD., Associate Professor, Department of Internal Medicine №2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Мостбауер Г. к.мед.н., доцент, кафедри Внутрішньої медицини №2, Національний Медичний Університет імені О.О.Богомольця, Київ, Україна, <https://orcid.org/0000-0002-0142-0416>

Moroz V. PhD., Associate Professor, Department of Surgery №1, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Мороз В. к.мед.н., доцент, кафедри хірургії №1, Національний Медичний Університет імені О.О.Богомольця, Київ, Україна, <https://orcid.org/0000-0003-3409-4239>

Motuziuk I. Assistant, Department of Oncology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Мотузюк І. асистент, кафедри онкології, Національний Медичний Університет імені О.О.Богомольця, Київ, Україна

Moiseyenko V. M.D., Professor, Department of propaedeutics of internal medicine №2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Мойсеєнко В. д.мед.н., професор, кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №2, Національний Медичний Університет імені О.О.Богомольця, Київ, Україна, <https://orcid.org/0000-0003-1402-6028>

Naboka O. M.D. in Biological Sciences, Professor, Department of Biological Chemistry and Veterinary Medicine, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

Набока О. д. біол.н., професор, кафедри біологічної хімії та ветеринарної медицини, Національний Фармацевтичний Університет, Харків, Україна, <https://orcid.org/0000-0003-2671-6923>

Nahorni O. Senior Lecturer, Department of Pathophysiology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Нагорний О. старший викладач, кафедри Патофізіології, Національний Медичний Університет імені О.О.Богомольця, Київ, Україна, <https://orcid.org/0000-0002-8271-5151>

Nazarchuk O. M.D., Professor, Department of Microbiology, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine

Назарчук О. д.мед.н., професор, кафедри мікробіології, Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, Україна, <https://orcid.org/0000-0001-7581-0938>

Nekhanevych, O. M.D., Professor, Department of Physical rehabilitation, sports medicine and valeology, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Неханевич О. д.мед.н., професор, кафедри фізичної реабілітації, спортивної медицини та валеології Дніпровський Державний Медичний Університет, Дніпро, Україна, <https://orcid.org/0000-0003-0307-784X>

Nesen A. M.D., Department of prevention and treatment of kidney diseases in comorbidity conditions, Government Institution «L.T.Malaya Therapy National Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv, Ukraine

Несен А. д.мед.н., відділ профілактики та лікування хвороб нирок при коморбідних станах ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої Національної академії медичних наук України», Харків, Україна, <https://orcid.org/0000-0002-0834-0216>

Omelyanovich, V. M.D., Professor, Department of Medical Psychology, Psychosomatic Medicine and Psychotherapy, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Омелянович В. д.мед.н., професор, кафедри Медичної Психології, Психосоматичної Медицини та Психотерапії, Національний Медичний Університет імені О.О.Богомольця, Київ, Україна
<https://orcid.org/0000-0001-8587-1312>

Ovdii M. Associate Professor, Department of Physical Rehabilitation and Sports Medicine, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Овдій М. доцент, кафедри Фізичної Реабілітації та Спортивної Медицини, Національний Медичний Університет імені О.О.Богомольця, Київ, Україна, <https://orcid.org/0000-0002-0163-7914>

Palamar B. M.D., Professor, educational and scientific institute of public health and preventive medicine, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Паламар Б. д.мед.н., професор, навчально-науковий інститут громадського здоров'я та профілактичної медицини, Національний Медичний Університет імені О.О.Богомольця, Київ, Україна

Palatna L. PhD., Associate Professor, Department of Pediatric Infectious Diseases, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Палатная Л. к.мед.н., доцент, кафедри Дитячих Інфекційних хвороб, Національний Медичний Університет імені О.О.Богомольця, Київ, Україна

Panchyshyn N. PhD., Associate Professor, Department of Public Health and Health Care Management, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine

Панчишин Н. к.мед.н., доцент, кафедри громадського здоров'я та управління охороною здоров'я, Тернопільський Національний Медичний Університет імені І.Я. Горбачевського, Україна, <https://orcid.org/0000-0001-5786-3083>

Pariy, V. M.D., Professor, Department of Health Care Management, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Парій В. д.мед.н., професор, кафедри Менеджменту Охорони Здоров'я, Національний Медичний Університет імені О.О.Богомольця, Київ, Україна

Pelo I. M.D., Professor, Department of Hygiene and Ecology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Пельо І. д.мед.н., професор, кафедри Гігієни та Екології, Національний Медичний Університет імені О.О.Богомольця, Київ, Україна, <https://orcid.org/0000-0002-4764-102X>

Poida, O. M.D., Professor, Department of Surgery №1, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Пойда О. д.мед.н., професор, кафедри хірургії №1, Національний Медичний Університет імені О.О.Богомольця, Київ, Україна

Polova Zh. M.D., in pharmaceutical sciences, Professor, Department of Pharmacy and Industrial Technology of Drugs, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Полова Ж. д. фарм.н., професор, кафедри Аптечної та Промислової Технології Ліків, Національний Медичний Університет імені О.О.Богомольця, Київ, Україна, <https://orcid.org/0000-0002-1874-2841>

Popovych, D. M.D., Professor, Department of Physical Therapy, Occupational Therapy and Physical Education, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine

Попович Д. д.мед.н., професор, кафедри Фізичної Терапії, Ерготерапії та Фізичного Виховання, Тернопільський Національний Медичний Університет імені І.Я. Горбачевського, Україна, <https://orcid.org/0000-0002-5142-2057>

Prystupniuk M. Assistant,, Department of of Surgery №2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Приступнюк М. асистент, кафедри Хірургії №2, Національний Медичний Університет імені О.О.Богомольця, Київ, Україна, <https://orcid.org/0000-0001-7725-1498>

Rekovets O. PhD., Senior Research Officer, Department of Secondary and Pulmonary Hypertension, State University «NNC» Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine named after Academician M.D. Strazheska» National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Рековець О. канд. мед. наук, старший науковий співробітник відділу вторинних і легеневих гіпертензій, ДУ «ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, Київ, Україна, <https://orcid.org/0000-0002-3925-2948>

Rudenko Ju. M.D., Professor, Department of Internal Medicine №2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Руденко Ю. д.мед.н., професор, кафедри Внутрішньої медицини №2, Національний Медичний Університет імені О.О.Богомольця, Київ, Україна

Rushay A. M.D., Professor, Department of Surgery, Anesthesiology and Intensive Care of Postgraduate Education, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Рушай А. д.мед.н., професор, кафедри Хірургії, Анестезіології та Інтенсивної Терапії Післядипломної Освіти, Національний Медичний Університет імені О.О.Богомольця, Київ, Україна <https://orcid.org/0000-0002-9530-2321>

Sakhanda I. PhD in pharmaceutical sciences, Associate Professor, Department of Organization and Economy of Pharmacy, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Саханда І. к.фарм.н., доцент, кафедри Організації та Економіки Фармації, Національний Медичний Університет імені О.О.Богомольця, Київ, Україна, <https://orcid.org/0000-0003-4171-5160>

Shumeiko, M. PhD in pharmaceutical sciences, Associate Professor, Department of Pharmacy and Industrial Technology of Drugs, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Шумейко М. к.фарм.н., доцент, кафедри Аптечної та Промислової Технології Ліків, Національний Медичний Університет імені О.О.Богомольця, Київ, Україна, <https://orcid.org/0000-0002-1069-7652>

Skuriatina N. PhD., Assistant, Department of Obstetrics and Gynecology №2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Скюрятіна Н. к.мед.н., асистент, кафедри Акушерства та Гінекології №2, Національний Медичний Університет імені О.О.Богомольця, Київ, Україна, <https://orcid.org/0000-0003-0050-691X>

Sokolova L. M.D., Professor, Department of Neurology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Соколова Л. д.мед.н., професор, кафедри Неврології, Національний Медичний Університет імені О.О.Богомольця, Київ, Україна, <https://orcid.org/0000-0002-1478-047X>

Sorochenko H. M.D., Professor, Department of Children's Therapeutic Dentistry and Prevention of Dental Diseases, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Сороченко Г. д.мед.н., професор, кафедра дитячої терапевтичної стоматології та профілактики стоматологічних захворювань, Національний Медичний Університет імені О.О.Богомольця, Київ, Україна

Tarasenko M. PhD., Associate Professor, Department of otorhinolaryngology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Тарасенко М. к.мед.н., доцент, кафедри оторинології, Національний Медичний Університет імені О.О.Богомольця, Київ, Україна

Tsyhanok A. PhD., Associate Professor, Department of of Surgery №2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Циганок А. к.мед.н., доцент, кафедри Хірургії №2, Національний Медичний Університет імені О.О.Богомольця, Київ, Україна

Ventskivs'ka, I. M.D., Professor, Department of Obstetrics and Gynecology №1, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Венцківська І. д.мед.н., професор, кафедри Акушерства та Гінекології №1, Національний Медичний Університет імені О.О.Богомольця, Київ, Україна, <https://orcid.org/0000-0002-7685-5289>

Yarymbash, K. PhD in pedagogical sciences., Associate Professor, Department of Physical Rehabilitation and Sports Medicine, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Яримбаш К. к.пед.н., доцент, кафедри Фізичної Реабілітації та Спортивної Медицини, Національний Медичний Університет імені О.О.Богомольця, Київ, Україна, <https://orcid.org/0000-0003-4694-291X>

Yesypova S. PhD., Associate Professor, Department of Pediatrics of postgraduate education, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Єсипова С. к.мед.н., доцент, кафедри педіатрії післядипломної освіти, Національний Медичний Університет імені О.О.Богомольця, Київ, Україна

Yevtushenko, V. PhD., Associate Professor, Department of Pediatric Infectious Diseases, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Євтушенко В. к.мед.н., доцент, кафедри Дитячих Інфекційних хвороб, Національний Медичний Університет імені О.О.Богомольця, Київ, Україна, <https://orcid.org/0000-0002-6610-8394>

Zagorodnia, O. M.D., Professor, Department of Obstetrics and Gynecology №1, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Загородня О. д.мед.н., професор, кафедри акушерства та гінекології №1, Національний Медичний Університет імені О.О.Богомольця, Київ, Україна, <https://orcid.org/0000-0003-0424-8380>

Zakharash, Yu. M.D., Professor, Department of Surgery №1, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Захараш Ю. д.мед.н., професор, кафедри Хірургії №1, Національний Медичний Університет імені О.О.Богомольця, Київ, Україна, <https://orcid.org/0000-0003-2176-8441>

Zemskov S. M.D., Professor, Department of of general surgery №1, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Земсков С. д.мед.н., професор, кафедри загальної хірургії №1, Національний Медичний Університет імені О.О.Богомольця, Київ, Україна, <https://orcid.org/0000-0002-5039-1324>

Ziablitsev S. M.D., Professor, Department of Pathophysiology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Зябліцев С. д.мед.н., професор, кафедри Патолофізіології, Національний Медичний Університет імені О.О.Богомольця, Київ, Україна, <https://orcid.org/0000-0002-5309-3728>



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 15.11.2023р.

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

Тираж 50 , Зам. No Ж-2023/28.10.



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 15.11.2023

Format 60*84/8, offset print, offset paper

Circulation: 50 Order No J-2023/28.10.