



KARAZIN UNIVERSITY
CLASSICS AHEAD OF TIME

ISSN 2313-6693 (Print)
ISSN 2313-2396 (Online)
УДК 61



Вісник Харківського національного
університету імені В.Н. Каразіна

Серія **МЕДИЦИНА**



The Journal of V.N. Karazin
Kharkiv National University

Series
MEDICINE

No. 1(52)
Том 33 (2025)
Volume 33 (2025)



КАРАЗІНСЬКИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КЛАСИКА, ЩО ВИПЕРЕДЖАЄ ЧАС

ТОМ XXXIII
1(52) | 2025

ISSN 2313-6693 (Print)
ISSN 2313-2396 (Online)

УДК 61

Унікальний префікс DOI
видавництва журналу:
10.26565

Затверджено до друку
Вченою радою
Харківського національного
університету
імені В.Н. Каразіна Міністерства
освіти і науки України
(протокол №7 від 24.02.2025 р.)

Ідентифікатор медіа
у Реєстрі суб'єктів
у сфері медіа: R30-04449
(Рішення № 1538 від 09.05.2024 р.
Національної ради України
з питань телебачення
і радіомовлення.
Протокол № 15)

Свідоцтво про внесення
суб'єкта видавничої справи
до Державного реєстру
видавців, виготовлювачів
і розповсюджувачів
видавничої продукції
серія ДК № 3367 від 13.01.2009 р.

Адреса редакції:
майдан Свободи, буд. 4,
м. Харків, 61022, Україна
тел./факс: +38 (057) 702-04-55
e-mail: ukrmedsci@gmail.com,
journal.medicine@karazin.ua

Науково-практичне видання

ВІСНИК

**Харківського національного
університету імені В.Н. Каразіна.**
Серія МЕДИЦИНА

<https://ukrmedsci.com/index.php/visnyk>

Засновник і видавець Харківський національний університет
імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України
Засновано 1992 року
Періодичність виходу – 6 разів на рік



**МІНІСТЕРСТВО
ОСВІТИ І НАУКИ
УКРАЇНИ**

Входить до Переліку наукових друкованих
фахових видань України (категорія «Б»),
у яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт
в галузі знань «22 – Охорона здоров'я» (Додаток 4 до наказу
Міністерства освіти і науки України від 02.07.2020 р. № 886)
за спеціальностями: «222 – Медицина»



Робота редакційної колегії орієнтована на норми та принципи
International Committee of Medical Journal Editors

Контент доступний за ліцензією Creative Commons «Attribution» 4.0

Research and practice edition

**The Journal of V.N. Karazin
Kharkiv National University.
Series MEDICINE**

<https://ukrmedsci.com/index.php/visnyk>

Founder and publisher V.N. Karazin Kharkiv National University
of the Ministry of Education and Science of Ukraine
Established in 1992
Published 6 times a year



Listed in the scientific printed
professional editions of Ukraine (category B)
which can publish these results in «22 – Healthcare» field
(Annex 4 to Order No 886
of Ministry of Education and Science of Ukraine, 02.07.2020)
on the specialties: «222 – Medicine»



With a focus of the editorial board on the standards and guidelines of
International Committee of Medical Journal Editors

The content is available under license from Creative Commons "Attribution" 4.0



KARAZIN UNIVERSITY
CLASSICS AHEAD OF TIME

VOLUME XXXIII
1(52) | 2025

ISSN 2313-6693 (Print)
ISSN 2313-2396 (Online)

UDC 61

DOI unique prefix of the
Journal publishing house:
10.26565

Approved for publication
by the decision
of the Academic Council
of V.N. Karazin
Kharkiv National University
of the Ministry of Education
and Science of Ukraine
(record No 7 of 24/02/2025)

Media identifier
in the Register of the field
of Media Entities: R30-04449
(Decision № 1538 dated 9/05/2024
of the National Council
of Television and
Radio Broadcasting of Ukraine,
Protocol № 15)

Certificate of registration
of publishing industry entity
in the State Register of Publishers,
Manufacturers and Distributors
of Printed Products
ΔK № 3367
Issued 13/01/2009

Editorial office address:
4 Svobody Sq.,
Kharkiv, 61022, Ukraine
ph/fax: +38 (057) 702-04-55
e-mail: ukrmedsci@gmail.com
journal.medicine@karazin.ua,

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ EDITORIAL BOARD

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР

Белозьоров Ігор Вікторович – доктор медичних наук, професор, професор кафедри онкології, радіології та радіаційної медицини медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України (м. Харків, Україна)

CHIEF EDITOR

Belozorov Igor Viktorovich – Doctor of Medicine, Full Professor, Professor of the Department of Oncology, Radiology and Radiation Medicine of the School of Medicine of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

ЗАСТУПНИКИ ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА

Лядова Тетяна Іванівна – доктор медичних наук, професор, декан медичного факультету, професор кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України (м. Харків, Україна)

DEPUTY EDITORS

Liadova Tetiana Ivanivna – Doctor of Medicine, Full Professor, Professor of the Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology, Dean of the School of Medicine of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

Цівенко Олексій Іванович – доктор медичних наук, професор, професор кафедри хірургічних хвороб медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України (м. Харків, Україна)

Tsivenko Oleksij Ivanovych – Doctor of Medicine, Full Professor, Professor of the Department of Surgical Diseases of the School of Medicine of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

ВИКОНАВЧИЙ РЕДАКТОР

Матвєєнко Марія Сергіївна – доктор філософії за спеціальністю «Медицина», доцент, завідувачка кафедри загальної хірургії, анестезіології та паліативної медицини медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України (м. Харків, Україна)

EXECUTIVE EDITOR

Matvieienko Mariia Serhiivna – Doctor of Philosophy, Associate Professor, Head of the Department of General Surgery, Anesthesiology and Palliative Medicine of the School of Medicine of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

НАУКОВІ РЕДАКТОРИ

Потейко Петро Іванович – кандидат медичних наук, доцент, виконуючий обов'язки завідувача кафедри внутрішніх хвороб і сімейної медицини Навчально-наукового медичного інституту Національного технічного університету «Харківський політехнічний інститут» Міністерства освіти і науки України (м. Харків, Україна)

SCIENCE EDITORS

Poteiko Petro Ivanovych – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Acting Head of the Department of Internal Medicine and Family Medicine, Educational and Research Medical Institute of the National Technical University «Kharkiv Polytechnic Institute» of the Ministry of Education and Science of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

Тихонова Тетяна Михайлівна – доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри внутрішньої медицини медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України (м. Харків, Україна)

Tykhonova Tetiana Mykhaylivna – Doctor of Medicine, Full Professor, Head of the Department of Internal Medicine of the School of Medicine of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

Авдосьєв Юрій Володимирович – доктор медичних наук, професор, завідувач рентгенохірургічного відділення Державної установи «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева Національної академії медичних наук України» (м. Харків, Україна)

Альперт Джозеф – доктор медичних наук, професор медицини, професор клінічних трансляційних наук Аризонського університету (м. Темпе, Фенікс, Сполучені Штати Америки)

Вольфганг Арнольд – доктор медичних наук, професор, Університет Віттен Хердеке (м. Віттен, Німеччина)

Горшунська Мар'яна Юріївна – доктор медичних наук, професор, професор кафедри внутрішньої медицини медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України (м. Харків, Україна)

Джафферані Мохаммад – доктор медичних наук, професор кафедри психіатрії та соціальних наук, Центральний Мічиганський університет (м. Мічиган, Сполучені Штати Америки)

Зупанець Ігор Альбертович – доктор медичних наук, професор, професор кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації Національного фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України (м. Харків, Україна)

Кот Юрій Григорович – кандидат біологічних наук, доцент, доцент кафедри біохімії біологічного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України (м. Харків, Україна)

Ксав'єр Пастор Дюран – доктор медичних наук, професор, професор хірургії та медично-хірургічних спеціальностей. Медична інформатика. Клінічна лікарня Університету Барселони (м. Барселона, Іспанія)

Купновицька Ірина Григорівна – доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації Івано-Франківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України (м. Івано-Франківськ, Україна)

Лінський Ігор Володимирович – доктор медичних наук, професор, директор Інституту, завідувач відділу ургентної психіатрії та наркології Державної установи «Інститут неврології, психіатрії та наркології Національної академії медичних наук України» (м. Харків, Україна)

Мартиненко Олександр Віталійович – доктор фізико-математичних наук, професор, професор кафедри гігієни та соціальної медицини медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України (м. Харків, Україна)

Avdosyev Yuriy Volodymyrovych – Doctor of Medicine, Full Professor, Head of the Department of Interventional Radiology State Institution «V.T. Zaitsev Institute of General and Urgent Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv, Ukraine, (Kharkiv, Ukraine)

Alpert Joseph Stephen – Doctor of Medicine, Full Professor, Professor of Clinical Translational Sciences, University of Arizona College of Medicine (Tempe, Phoenix, United States of America)

Wolfgang Arnold – Doctor of Medicine, Full Professor, Witten/Herdecke University (Witten, Germany)

Gorshunska Maryana Yuryivna – Doctor of Medicine, Full Professor, Professor of the Department of Internal Medicine of the School of Medicine of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

Jafferany Mohammad – Doctor of Medicine, Professor of the Department of Psychiatry and Behavioral Sciences Central Michigan University College of Medicine (Michigan, United States of America)

Zupanets Igor Albertovych – Doctor of Medicine, Full Professor, Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy of National University of Pharmacy (Kharkiv, Ukraine)

Kot Yuriy Hrihorovych – Doctor of Philosophy, Associate Professor of the Department of Biochemistry of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

Xavier Pastor Duran – Doctor of Medicine, Full Professor, Departamento de Cirugía y Especialidades Médico-quirúrgicas Informática Médica. Hospital Clínic de Barcelona (Barcelona, Spain)

Kupnovytska Iryna Hryhorivna – Doctor of Medicine, Full Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy of Ivano-Frankivsk National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine (Ivano-Frankivsk, Ukraine)

Linskyi Igor Volodymyrovych – Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Director of the Institute, Head of the Department of Urgent Psychiatry and Narcology of State Institution «Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» (Kharkiv, Ukraine)

Martynenko Oleksandr Vitaliiiovych – Doctor of Physical and Mathematical Sciences, Full Professor, Professor of the Department of Hygiene and Social Medicine of the School of Medicine of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

Мищенко Тамара Сергіївна – доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри неврології, психіатрії, наркології та медичної психології медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України (м. Харків, Україна)

Попов Микола Миколайович – доктор медичних наук, професор, професор кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України (м. Харків, Україна)

Проценко Олена Сергіївна – доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри загальної та клінічної патології медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України (м. Харків, Україна)

Раймонді Джанфранко – доктор медичних наук, професор, Римський університет Ла Сапієнца (м. Рим, Італія)

Ржепішевська Олена – доктор медичних наук, професор, науковий співробітник кафедри хімії, співробітник кафедри клінічної мікробіології Університету Умео, (м. Умео, Швеція)

Чиж Микола Олексійович – кандидат медичних наук, старший дослідник, завідувач відділу експериментальної кріомедицини Інституту проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України (м. Харків, Україна)

Шалімова Анна Сергіївна – доктор медичних наук, професор, професор кафедри внутрішньої медицини Медичного університету Гданська (м. Гданськ, Польща)

Mishchenko Tamara Serhiivna – Doctor of Medicine, Full Professor, Head of the Department of Neurology, Psychiatry, Narcology and Medical Psychology of the School of Medicine of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

Popov Mykola Mykolaiovych – Doctor of Medicine, Full Professor, Professor of the Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology of the School of Medicine of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

Protsenko Olena Serhiivna – Doctor of Medicine, Full Professor, Head of the Department of General and Clinical Pathology of the School of Medicine of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

Raimondi Gianfranco – Doctor of Medicine, Full Professor, Sapienza University of Rome (Rome, Italy)

Rzhepishevskaya Olena – Doctor of Medicine, Professor, staff scientist at the Department of Chemistry, affiliated research fellow at the Department of Clinical Microbiology, Umeå University, Sweden (Umea, Sweden)

Chyzh Mykola Oleksiiovych – Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Head of the Experimental Cryomedicine Department of the Institute of Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

Shalimova Anna Serhiivna – Doctor of Medicine, Full Professor, Professor of the Department of Hypertension and Diabetology of Medical University of Gdansk, (Gdansk, Poland)

РЕДАКЦІЙНА РАДА EDITORIAL COUNCIL MEMBERS

Гладких Федір Володимирович – доктор філософії в галузі охорони здоров'я за спеціальністю «Медицина» (кандидат медичних наук), старший науковий співробітник групи променевої патології і паліативної медицини Відділу радіології Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України» (м. Харків, Україна)

Константиновська Ольга Сергіївна – кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України (м. Харків, Україна)

Hladkykh Fedir Volodymyrovych – Doctor of Philosophy (PhD) in Health Care in specialty «Medicine», Senior Researcher of the Group of Radiation pathology and palliative medicine at the Radiology Department of State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» (Kharkiv, Ukraine)

Konstantynovska Olha Serhiivna – Doctor of Philosophy, Associate Professor Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology of the School of Medicine of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

Целуйко Віра Йосипівна – доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри кардіології, лабораторної та функціональної діагностики Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України (м. Харків, Україна)

Tseluyko Vira Yosypivna – Doctor of Medicine, Full Professor, Head of Department of Cardiology, Laboratory and Functional Diagnostics of the School of Medicine of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

Яблучанський Андрій Миколайович – кандидат медичних наук, доцент, Науковий центр охорони здоров'я Університету Оклахоми (м. Норман, Оклахома, Сполучені Штати Америки)

Yabluchanskiy Andriy Mykolaiovych – Doctor of Philosophy, Associate Professor, University of Oklahoma Health Science Center (Norman, Oklahoma, United States of America)

ЗМІСТ

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- Біляков А.М., Михайличенко Б.В., Руденко Є.О., Плетенецька А.О.**
Судово-медична оцінка летальних випадків захворювань шлунково-кишкового тракту як маркер якості хірургічної допомоги дітям в Україні
- Ткаченко Н.О., Проценко О.С., Ремньова Н.О., Чумак Л.І., Смолєнко Н.П., Белкіна І.О., Мараховський І.О., Коренєва Є.М., Бондаренко В.О.**
Морфометричні особливості передміхурової залози щурів зі змодельованою сульпірид-індукованою гіперплазією після комбінованого застосування вітаміну D та екстракту плодів пальми піллоподібної
- Хасахчих Д.А.**
Розробка моделі прогнозування рецидиву та прогресування гормонорезистентної форми гіперплазії ендометрія у жінок репродуктивного віку
- Таршина К.І., Шарикадзе О.В., Зубченко С.О.**
Особливості сенсibiлізації харчовими алергенами дітей, які знаходились на BLW прикормі
- Москаленко Ю.В.**
Роль сучасних систем оцінки ризику у прогнозуванні ефективності імунотерапії
- Панов С.І., Шерстюк С.О., Сидоренко Р.В., Лядова Т.І., Шломі К.**
Морфометричні параметри непаренхіматозних клітин печінки померлих дітей віком від 6 до 12 місяців від ВІЛ-моноінфікованих матерів
- Богмат Л.Ф., Шевченко Н.С., Бессонова І.М., Головка Т.О.**
Якість життя у пацієнтів із ювенільним дебютом системного червоного вовчка
- Колесніченко В.А., Голка Г.Г., Греско І.В., Бурлака В.В., Веснін В.В., Введенський Б.П., Введенський Д.Б.**
Зміни рухового контролю у пацієнтів з больовим та міотонічним синдромами остеохондрозу поперекового відділу хребта
- Веснін А.В., Товажнянська О.Л.**
Формування міофасціального больового синдрому та його корекція у пацієнтів з головним болем напруження
- Білий О.М., Яковцова І.І., Івахно І.В.**
Особливості та прогностичне значення стромы вторинно-набрякових раків грудної залози

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

- Губанов А.Д., Коноплицький В.С., Погорілий В.В., Тихолаз О.В., Сасюк А.І., Лойко Є.Є., Михальчук Т.І., Димчина Ю.А., Коробко Ю.Є., Пасічник О.В.**
Синдром Ніймегена в педіатричній практиці (огляд літератури та власне спостереження)
- Гладких Ф.В., Лядова Т.І., Матвєєнко М.С., Васильєв Д.В.**
Терапевтична гіпотермія в нейропротекції: вплив на нейропластичність при ішемії та травмах головного мозку

ВИПАДОК ІЗ ПРАКТИКИ

- Барабаш Н.Є., Златкіна В.В., Лебединська М.М., Горшунська М.Ю., Шоп І.В.**
Вторинна артеріальна гіпертензія у практиці сімейного лікаря: розбір клінічного випадку

CONTENTS

ORIGINAL RESEARCH

- 8 Biliakov A.M., Mykhailychenko B.V., Rudenko Ye.O., Pletenetska A.O.**
Forensic medical evaluation of fatal cases of gastrointestinal diseases as a marker of the quality of surgical care for children in Ukraine
- 19 Tkachenko N.O., Protsenko O.S., Remnyova N.O., Chumak L.I., Smolienko N.P., Bielkina I.O., Marakhovskiy I.O., Korenieva Ye.M., Bondarenko V.O.**
Morphometric features of the prostate gland in rats with sulpiride-induced hyperplasia after combined administration of vitamin D and saw palmetto fruit extract
- 33 Khasakhchikh D.A.**
Development of a model for prediction of relaxation and progression of hormone-resistant form of endometrial hyperplasia in women of reproductive age
- 48 Tarshina K.I., Sharikadze O.V., Zubchenko S.O.**
Features of sensitization to food allergens in children who were on BLW supplementation
- 59 Moskalenko Yu.V.**
The role of novel risk-scoring systems in predicting the efficacy of immunotherapy
- 69 Panov S.I., Sherstiuk S.O., Sydorenko R.V., Liadova T.I., Shlomi C.**
The morphometric parameters of non-parenchymal liver cells of 6–12-months old dead children from HIV-mono-infected mothers
- 81 Bohmat L.F., Shevchenko N.S., Bessonova I.M., Holovko T.O.**
Quality of life in patients with juvenile-onset systemic lupus erythematosus
- 93 Kolesnichenko V.A., Holka H.H., Hresko I.V., Burlaka V.V., Vesnin V.V., Vvedensky B.P., Vvedensky D.B.**
Alteration in motor control in patients with low back pain and myotonic syndrome of lumbar osteochondrosis
- 103 Vesnin A.V., Tovazhnianska O.L.**
Formation of myofascial pain syndrome and its correction in patients with tension headache
- 114 Bilyi O.M., Yakovtsova I.I., Ivakhno I.V.**
Peculiarities and prognostic significance of the stroma in secondary-edema breast cancers

LITERATURE REVIEW

- 124 Hubanov A.D., Konoplitskyi V.S., Pohorilyi V.V., Tykholaz O.V., Sasiuk A.I., Loiko Ye.Ye., Mykhalchuk T.I., Dymchyna Yu.A., Korobko Yu.Ye., Pasichnyk O.V.**
Nijmegen breakage syndrome in pediatric practice (literature review and personal observation)
- 136 Hladkykh F.V., Liadova T.I., Matvieienko M.S., Vasylyev D.V.**
Therapeutic hypothermia in neuroprotection has an impact on neuroplasticity in brain ischemia and trauma

A CASE FROM PRACTICE

- 157 Barabash N.Ye., Zlatkina V.V., Lebedynska M.M., Gorshunskaya M.Yu., Shop I.V.**
Secondary arterial hypertension in the practice of a family doctor: analysis of a clinical case

DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-52-01>
УДК: 340.61:616-053.2:617.5-089.5:616.3



Судово-медична оцінка летальних випадків захворювань шлунково-кишкового тракту як маркер якості хірургічної допомоги дітям в Україні

Біляков А.М., <https://orcid.org/0000-0003-0660-9872>, e-mail: venik316@gmail.com
Михайличенко Б.В., <https://orcid.org/0000-0002-3546-4193>, e-mail: mbv111958@gmail.com
Руденко Є.О., <https://orcid.org/0000-0002-7532-1517>, e-mail: erudenko500@gmail.com
Плетенецька А.О., <https://orcid.org/0000-0002-7029-3377>, e-mail: fantasyalinka@gmail.com

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця
Міністерства охорони здоров'я України, Київ, Україна

Forensic medical evaluation of fatal cases of gastrointestinal diseases as a marker of the quality of surgical care for children in Ukraine

Biliakov A.M., <https://orcid.org/0000-0003-0660-9872>, e-mail: venik316@gmail.com
Mykhailychenko B.V., <https://orcid.org/0000-0002-3546-4193>, e-mail: mbv111958@gmail.com
Rudenko Ye.O., <https://orcid.org/0000-0002-7532-1517>, e-mail: erudenko500@gmail.com
Pletenetska A.O., <https://orcid.org/0000-0002-7029-3377>, e-mail: fantasyalinka@gmail.com

Bogomolets National Medical University
of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Ключові слова:

судово-медична експертиза, дитяча хірургія, якість медичної допомоги.

Для кореспонденції:

Біляков Андрій Миколайович
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця Міністерства охорони здоров'я України, кафедра судової медицини та медичного права; вул. Мечникова, буд. 5, м. Київ, Україна, 01021;
e-mail: venik316@gmail.com

© Біляков А.М., Михайличенко Б.В., Руденко Є.О., Плетенецька А.О., 2025

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Судово-медична оцінка якості медичної допомоги є критично важливим завданням для покращення діяльності галузі охорони здоров'я. Саме хірургічна практика включає в себе високі ризики для життя пацієнтів, адже поєднує етап планування оперативного втручання, безпосереднє його виконання з залученням анестезіолога, післяопераційний період та подальше відновлення. Захворювання, які потребують перш за все хірургічного втручання і відсутність лікування яких може призвести до смерті – це патологія шлунково-кишкового тракту. Поряд з тим, здоров'я нації визначається рівнем здоров'я дітей та підлітків, адже це основа економічного та соціального життя та розвитку держави в цілому. Аналіз летальних випадків померлих від захворювань шлунково-кишкового тракту є опосередкованим маркером якості хірургічної медичної допомоги дітям.

Мета роботи – аналіз динаміки випадків ненасильницької дитячої смертності від захворювань шлунково-кишкового тракту за даними судово-медичної звітності, яку формує Державна служба України «Головне бюро судово-медичної експертизи Міністерства охорони здоров'я України» (ДСУ ГБ) за 7 років як опосередкованого маркера якості хірургічної медичної допомоги дітям.

Матеріали та методи. Об'єктом дослідження були випадки судово-медичних експертиз ненасильницької дитячої смертності від захворювань шлунково-кишкового тракту, загальна кількість ненасильницької смертності та в цілому смертність від захворювань шлунково-кишкового тракту протягом 2016–2022 років в Україні. Інфекційні, урологічні, легеневі, інші захворювання, онкопатологія, туберкульоз, що стали причиною ненасильницької смерті, були виключені. Для оцінки кількісних показників використовували відсоткове вираження (Р), яке розраховували як частку варіантів, що мають досліджувані ознаки (n), до їх загального числа (N). Окрім того, визначали помилку репрезентативності (mP) з довірчим інтервалом (CI) на рівні 95%.

Результати. Аналіз смертельних випадків захворювань шлунково-кишкового тракту у дітей, що були об'єктом дослідження судово-медичних експертів, свідчить про їх значне коливання від 0,00 до 9,3% в залежності від віку та року по відношенню до смертності від даної патології, що в середньому становить $0,27 \pm 0,02\%$ від загального рівня ненасильницької смерті. Дослідження даного показника з урахуванням віку дітей виявило найбільш вразливі вікові групи 12–18 років та 1–6 років, що потребують особливої уваги лікарів-хірургів. Натомість

вікова група 7–11 років у половині досліджуваного періоду демонструвала нульові показники смертності, що свідчить про достатній рівень медичної допомоги.

Висновки. Виявлення серед померлих від захворювань шлунково-кишкового тракту, що були предметом дослідження судово-медичних експертів, найбільш вразливих вікових груп 12–18 років та 1–6 років вказують на необхідність особливої уваги до лікування тяжких хірургічних випадків, а також на важливість своєчасного виявлення патологій для запобігання летальним наслідкам. Низький показник летальності у віковій групі 7–11 років, що свідчить про високу якість надання медичної допомоги, потребує міжвідомчого аналізу для виявлення факторів, які цьому сприяли.

Для цитування:

Біляков А.М., Михайличенко Б.В., Руденко Є.О., Плетенецька А.О. Судово-медична оцінка летальних випадків захворювань шлунково-кишкового тракту як маркер якості хірургічної допомоги дітям в Україні. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина*. 2025. Т. 33. № 1(52). С. 8–18. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-52-01>

Key words:

forensic medical examination, pediatric surgery, quality of medical care.

For correspondence:

Biliakov Andrii Mykolaivych
Bogomolets National Medical University
of the Ministry of Health of Ukraine, Department of Forensic Medicine and Medical Law;
5 Mechnikova Str., Kyiv, Ukraine, 01021;
e-mail: venik316@gmail.com

© Biliakov A.M., Mykhailychenko B.V.,
Rudenko Ye.O., Pletenetska A.O., 2025

ABSTRACT

Background. Forensic medical assessment of the quality of medical care is a critically important task for improving the healthcare sector. Surgical practice is associated with high risks to the lives of patients, as it combines the stage of planning surgical intervention, its direct implementation with the involvement of an anesthesiologist, the postoperative period and subsequent recovery. Diseases that primarily require surgical intervention and the lack of treatment of which can lead to death are pathologies of the gastrointestinal tract. At the same time, the health of the nation is determined by the level of health of children and adolescents, because this is the basis of economic and social life and development of the state as a whole. Analysis of fatal cases of deaths from diseases of the gastrointestinal tract is an indirect marker of the quality of surgical medical care for children.

Purpose – analysis of the dynamics of cases of non-violent child mortality from diseases of the gastrointestinal tract according to the data of forensic medical reporting, which is formed by the DSU «Main Bureau of Forensic Medical Examination of the Ministry of Health of Ukraine» (DSU GB) for 7 years as an indirect marker of the quality of surgical medical care for children.

Materials and Methods. The object of the study was the cases of forensic medical examinations of non-violent childhood mortality from gastrointestinal diseases, the total number of non-violent mortality and overall mortality from gastrointestinal diseases during 2016–2022 in Ukraine. Infectious, urological, pulmonary, other diseases, oncopathology, tuberculosis, which caused non-violent death, were excluded. To assess quantitative indicators, the percentage expression (P) was used, which was calculated as the proportion of variants with the studied features (n) to their total number (N). In addition, the representativeness error (mP) was determined with a confidence interval (CI) at the level of 95%.

Results. Analysis of fatal cases of gastrointestinal diseases in children, which were the object of the study of forensic experts, indicates their significant fluctuation from 0.00 to 9.3% depending on age and year in relation to mortality from this pathology, which on average is $0.27 \pm 0.02\%$ of the total level of non-violent death. The study of this indicator taking into account the age of children revealed the most vulnerable age groups of 12–18 years and 1–6 years, which require special attention from surgeons. In contrast, the age group of 7–11 years in half of the studied period demonstrated zero mortality rates, which indicates a sufficient level of medical care.

Conclusions. The findings among those who died from gastrointestinal diseases, which were the subject of a study by forensic experts, of the most vulnerable age groups of 12–18 years and 1–6 years indicate the need for special attention to the treatment of severe surgical cases, as well as the importance of timely detection of pathologies to prevent fatal outcomes. The low mortality rate in the age group of 7–11 years, which indicates a high quality of medical care, requires an interdepartmental analysis to identify the factors that contributed to this.

For citation:

Biliakov AM, Mykhailychenko BV, Rudenko YeO, Pletenetska AO. Forensic medical evaluation of fatal cases of gastrointestinal diseases as a marker of the quality of surgical care for children in Ukraine. *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine*. 2025;33(1(52)):8–18. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-52-01>

ВСТУП

Судово-медична оцінка якості медичної допомоги є критично важливим завданням для покращення діяльності галузі охорони здоров'я. Здоров'я нації визначається рівнем здоров'я дітей та підлітків, адже це основа економічного та соціального життя та розвитку держави в цілому [1]. Саме хірургічна практика включає в себе високі ризики для життя пацієнтів, адже поєднує етап планування оперативного втручання, безпосереднє його виконання із залученням анестезіолога, післяопераційний період та подальше відновлення. Нами вже був проведений аналіз хірургічної допомоги для дорослих, який виявив дефекти на кожному етапі [2].

Україна, як і багато інших країн, має добре налагоджену систему охорони здоров'я зі спеціалізованими закладами, призначеними для педіатричної допомоги. Такі установи, як дитяча спеціалізована лікарня «Охматдит» у Києві, відіграють ключову роль в її наданні. Незважаючи на це, існують інфраструктурні та організаційні недоліки, зумовлені економічними обмеженнями, особливо в умовах воєнного стану. Тому аналіз якості хірургічної допомоги дітям є критично важливою справою, яка включає оцінку якості, ефективності та безпеки педіатричної хірургічної практики. Цей процес слугує механізмом для забезпечення підзвітності, покращення медичних стандартів та виявлення прогалин у системі охорони здоров'я, які можуть негативно вплинути на результати здоров'я дітей. Така оцінка вимагає мультидисциплінарного підходу за участю судово-медичних експертів. Судово-медична експертиза зосереджена на виявленні потенційних відхилень від стандартної медичної практики. Ці дослідження мають на меті визначити, чи сприяли медична недбалість, неякісне лікування або системні проблеми несприятливим результатам у педіатричних операціях.

Проведений об'ємний аналіз Katherine M. Marsh et al. (2022), хірургічної допомоги дітям (загальна хірургія, кардіоторакальна хірургія, нейрохірургія, урологія, ортопедична хірургія, отоларингологія, трансплантологія, пластична хірургія) виявив 8,9 тис. лікарських помилок серед 5,4 млн пацієнтів дітей з п'яти різних країн на передопераційній, інтраопераційній та післяопераційній фазах лікування і показав, що виявлені помилки пов'язані зі складністю стану, кількістю лікуючих лікарів, навантаженням на медичний персонал [3].

Sara Mahler et al. (2021), аналізуючи позови про недбалість дитячих хірургів у Німеччині встановила, що найпоширенішими причинами засудження (окремо чи в комплексі) були хірургічно-технічні помилки (23%), затримка лікування (21%), недостатнє обстеження (17%), неправильний діагноз (17%) і неповна згода (16%). Найчастішими обставинами, що призвели до засудження, були травми (27%), пахова грижа (7%), обрізання (7%), перекрут яєчка (7%), гострий живіт (7%), апендицит (5%) [4].

Поряд з тим, дитячими хірургами розробляються інструменти для виявлення хірургічних і немедичних помилок у даній галузі [5], а також можливість вико-

INTRODUCTION

Forensic medical assessment of the quality of medical care is a critically important task for improving the health sector. At the same time, the health of the nation is determined by the level of health of children and adolescents, as it is the basis of economic and social life and development of the state as a whole [1]. Surgical practice involves high risks for the lives of patients, as it combines the stage of planning the surgical intervention, its direct implementation with the involvement of an anesthesiologist, the postoperative period and subsequent recovery. We have already conducted an analysis of surgical care for adults, which revealed defects at each stage [2]. Ukraine, like many other countries, has a well-established health care system with specialized institutions designed for pediatric care. Institutions such as the children's specialized hospital «Okhmatdyt» in Kyiv play a key role in its provision. Despite this, there are infrastructural and organizational shortcomings due to economic constraints, especially in conditions of martial law. Therefore, the quality of pediatric surgical care is a critically important endeavor that involves assessing the quality, effectiveness, and safety of pediatric surgical practice. This process serves as a mechanism to ensure accountability, improve medical standards, and identify gaps in the health care system that may negatively impact children's health outcomes. Such an assessment requires a multidisciplinary approach involving forensic experts. Forensic medical expertise focuses on identifying potential deviations from standard medical practice. These studies aim to determine whether medical negligence, poor treatment, or systemic problems contributed to adverse outcomes in pediatric surgeries.

A large-scale analysis of Katherine M. Marsh et al. (2022), surgical care for children (general surgery, cardiothoracic surgery, neurosurgery, urology, orthopedic surgery, otolaryngology, transplantology, plastic surgery) of 8.9 thousand medical errors among 5.4 million children from five different countries in the preoperative, intraoperative and postoperative phases of treatment showed that the identified errors are associated with the complexity of the condition, the number of treating doctors, and the workload of medical staff [3].

Sara Mahler et al. (2021), analyzing claims for negligence of pediatric surgeons in Germany, found that the most common reasons for conviction (separately or in combination) were surgical and technical errors (23%), delayed treatment (21%), insufficient examination (17%), incorrect diagnosis (17%) and incomplete consent (16%). The most common circumstances leading to conviction were trauma (27%), inguinal hernia (7%), circumcision (7%), testicular torsion (7%), acute abdomen (7%), appendicitis (5%) [4].

In addition, pediatric surgeons are developing tools to identify surgical and non-medical errors in this field [5], as well as the possibility of using CIRS (critical incident reporting system) in pediatric surgery [6].

Forensic medical examination, by identifying morphological features at autopsy, is a crucial link in the objective assessment of the quality of medical care.

ристання CIRS (система звітності про критичні інциденти) у дитячій хірургії [6].

Судово-медична експертиза, виявляючи морфологічні ознаки на розтині, є вирішальною ланкою об'єктивної оцінки якості медичної допомоги. Огляд невідповідності розтину та передсмертної діагностики в педіатричному закладі Ірландії показує, що за результатами 99 розтинів дітей після хірургічної допомоги, основні діагностичні помилки (I/II клас) виявлені у 14 (14,1%), 2 (2%) класу I, 12 (12,1%) – помилки II класу. У 28 (28,2%) пацієнтів виявлено помилки III та IV класів. Повна відповідність (клас V) відбулася в 57 (57,5%) випадках. Результати показують незмінну цінність розтину у визначенні причини смерті та забезпеченні більшої чіткості діагностики [7].

Мета роботи – аналіз динаміки випадків ненасильницької дитячої смертності від захворювань шлунково-кишкового тракту за даними судово-медичної звітності, яку формує Державна служба України «Головне бюро судово-медичної експертизи Міністерства охорони здоров'я України» (ДСУ ГБ) за 7 років як опосередкованого маркера якості хірургічної медичної допомоги дітям.

A review of the discrepancy between autopsy and antemortem diagnosis in a pediatric institution in Ireland shows that according to the results of 99 autopsies of children after surgical care, major diagnostic errors (I/II class) were identified in 14 (14.1%), 2 (2%) class I, 12 (12.1%) class II errors. Class III and IV errors were found in 28 (28.2%) patients. Complete agreement (class V) occurred in 57 (57.5%) cases. The results show the continued value of autopsy in determining the cause of death and providing greater diagnostic clarity [7].

Objective – analysis of the dynamics of cases of non-violent child mortality from diseases of the gastrointestinal tract according to the data of forensic medical reporting, which is formed by the DSU «Main Bureau of Forensic Medical Examination of the Ministry of Health of Ukraine» (DSU GB) for 7 years as an indirect marker of the quality of surgical medical care for children.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

MATERIALS AND METHODS

Об'єктом дослідження були випадки судово-медичних експертиз ненасильницької дитячої смертності від захворювань шлунково-кишкового тракту, загальна кількість ненасильницької смертності та в цілому смертність від захворювань шлунково-кишкового тракту протягом 2016–2022 років в Україні. Інфекційні, урологічні, легеневі, інші захворювання, онкопатологія, туберкульоз, що стали причиною ненасильницької смерті були виключені.

Для характеристики якісних показників, частку варіантів, що мають досліджувані ознаки, виражали у відсотках (%) від їх загальної кількості, а їх середню кількість ($M \pm m$) з урахуванням середньої похибки. Для оцінки кількісних показників використовували відсоткове вираження (P), яке розраховували як частку варіантів, що мають досліджувані ознаки (n), до їх загального числа (N). Окрім того, визначали помилку репрезентативності (mP) з довірчим інтервалом (CI) на рівні 95%.

Обробка та аналіз даних проводилися за допомогою програмних пакетів OpenOffice (Base, Calc, Writer, Draw, Math), GNU Octave з подальшим збереженням результатів у форматі *.doc, *.xls.

The object of the study was cases of forensic medical examinations of non-violent childhood mortality from gastrointestinal diseases, the total number of non-violent mortality and overall mortality from gastrointestinal diseases during 2016–2022 in Ukraine. Infectious, urological, pulmonary, other diseases, oncopathology, tuberculosis, which caused non-violent death, were excluded.

To characterize qualitative indicators, the proportion of variants with the studied features was expressed as a percentage (%) of their total number, and their average number ($M \pm m$) taking into account the average error. To assess quantitative indicators, the percentage expression (P) was used, which was calculated as the proportion of variants with the studied features (n) to their total number (N). In addition, the representativeness error (mP) was determined with a confidence interval (CI) at the level of 95%.

Data processing and analysis were carried out using OpenOffice software packages (Base, Calc, Writer, Draw, Math), GNU Octave, with subsequent saving of the results in *.doc, *.xls format.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

RESULTS AND DISCUSSION

Захворювання, які потребують перш за все хірургічного втручання і відсутність лікування яких може призвести до смерті – це патологія шлунково-кишкового тракту. Результати вивчення випадків ненасильницької смертності від захворювань шлунково-кишкового тракту показують, що відсоток даних захворювань відносно загальної кількості померлих ненасильницькою смертю в середньому становить $0,27 \pm 0,02$. Даний показник з часом зменшувався з 0,34% в 2016 році, до 0,21% в 2020 році, з подальшим

Diseases that primarily require surgical intervention and the lack of treatment of which can lead to death are pathologies of the gastrointestinal tract. The results of the study of cases of non-violent mortality from diseases of the gastrointestinal tract show that the percentage of these diseases relative to the total number of deaths from non-violent death is on average 0.27 ± 0.02 . This indicator decreased over time from 0.34% in 2016 to 0.21% in 2020 with a subsequent slight increase to 0.27% in 2022. The study of cases

незначним зростанням до 0,27% в 2022 році. Вивчення випадків ненасильницької дитячої смертності від захворювань шлунково-кишкового тракту (ШКТ) наведено в таблиці 1.

of non-violent childhood mortality from diseases of the gastrointestinal tract (GI) is presented in Table 1.

Таблиця 1. Випадки ненасильницької дитячої смертності від захворювань ШКТ
Table 1. Cases of non-violent child mortality from GI tract diseases

Рік / year	Загальна кількість ненасиль. смерті Total non-violent deaths	Смертність від захворювань ШКТ за віком (р) Mortality from gastrointestinal diseases by age (p)							
		Захв. ШКТ GI tract diseases.	ШКТ діти до 1 GI tract child. to 1	Захв. ШКТ GI tract diseases.	ШКТ діти 1–6 GI tract child. 1–6	Захв. ШКТ GI tract diseases.	ШКТ діти 7–11 GI tract child. 7–11	Захв. ШКТ GI tract diseases.	ШКТ діти 12–18 GI tract child. 12–18
1 2016	74613	238	4	120	5	55	0	88	7
2 2017	75377	234	6	132	5	58	0	73	2
3 2018	9035	10	1	2	0	11	0	2	0
4 2019	76721	230	5	110	5	53	1	119	8
5 2020	86163	180	1	76	2	51	2	101	9
6 2021	98521	222	4	94	5	48	0	140	13
7 2022	56515	150	0	59	3	43	2	72	1

Аналіз результатів дослідження показав, що у 2018 році абсолютні показники кількості померлих як в цілому, так і в усіх вікових групах значно менші, ніж за інші роки, що свідчить про неповноту даних та виключення даного року з подальшої оцінки. Відсоток захворювань шлунково-кишкового тракту у дітей відносно загальної кількості померлих від захворювань ШКТ за даний період в середньому становив $1,76 \pm 0,34$ у віці до року, $4,26 \pm 0,4$ у віці 1–6 років, $3,49 \pm 0,83$ у віці 7–11 років та $6,17 \pm 1,36$ у віці 12–18 років, що показано в таблиці 2.

Analysis of the study results showed that in 2018, the absolute number of deaths both in general and in all age groups was significantly lower than in other years, which indicates incomplete data and the exclusion of this year from further assessment. The percentage of gastrointestinal diseases in children relative to the total number of deaths from gastrointestinal diseases for this period was on average 1.76 ± 0.34 at the age of up to one year, 4.26 ± 0.4 at the age of 1–6 years, 3.49 ± 0.83 at the age of 7–11 years and 6.17 ± 1.36 at the age of 12–18 years, which is presented in Table 2.

Таблиця 2. Відсоток померлих дітей від захворювань ШКТ
Table 2. Percentage of children who died from GI tract diseases

Рік / year	Вік (роки) / Age (years)							
	До 1 / to 1		1–6		7–11		12–18	
	%	M ± m	%	M ± m	%	M ± m	%	M ± m
1 2016	1,68	$1,76 \pm 0,34$	4,17	$4,26 \pm 0,4$	0,00	$3,49 \pm 0,83$	7,95	$6,17 \pm 1,36$
2 2017	2,56		3,79		0,00		2,74	
4 2019	2,17		4,55		1,89		6,72	
5 2020	0,56		2,63		3,92		8,91	
6 2021	1,80		5,32		0,00		9,29	
7 2022	0,00		5,08		4,65		1,39	

Звертає на себе увагу, що серед різних вікових груп преvalюють діти в віці 12–18 років, а віком 1–6 років перебувають на другому місці. Причому, їх кількість в 2017 та 2022 роках більша, ніж у віці 12–18 років. Крім того, мало суттєве зменшення кількості померлих вже в період воєнного часу в 2022 році у вікових групах до 1 року та 12–18 років, що можна пояснити міграцією дітей з матерями за кордон.

Помилка репрезентативності та довірчі інтервали рівня дитячої смертності представлені в таблиці 3.

Аналізуючи дані результати можна стверджувати, що найбільша кількість летальних випадків, які були об'єктом судово-медичної експертизи, була в дітей віком 12–18 років, а слід за нею у віковій групі 1–6 років. Вікова група 7–11 років демонструє найменшу смертність, яка в половині періоду була нульовою.

Довірчі інтервали є також найбільшими у віковій групі 12–18 років та найменшими в 1–6 років, що свідчить про найбільші та найменші коливання випад-

It is noteworthy that among different age groups, children aged 12–18 years prevail, and those aged 1–6 years are in second place. moreover, their number in 2017 and 2022 is greater than that of those aged 12–18 years. in addition, there was a significant decrease in the number of deaths already during wartime in 2022 in the age groups up to 1 year and 12–18 years, which can be explained by the migration of children with mothers abroad.

The representativeness error and confidence intervals of the child mortality rate are presented in table 3.

Analyzing these results, it can be stated that the largest number of fatal cases that were the subject of forensic medical examination was at the age of 12–18 years, followed by the age group 1–6 years. The age group 7–11 years demonstrates the lowest mortality, which was zero in half of the period.

The confidence intervals are also the largest in the age group 12–18 years and the smallest in 1–6 years,

ків в залежності від років і наочно представлено на діаграмі (box-and-whisker) на рис. 1.

which indicates the largest and smallest fluctuations in cases depending on the years and is clearly presented in the diagram (box-and-whisker) in Fig. 1.

Таблиця 3. Рівні дитячої смертності від захворювань ШКТ
Table 3. Child mortality rates from GI tract diseases

Вік/ Age	Всього померлих від захворювань ШКТ Total deaths from diseases GI tract		Діти померлі від захворювань ШКТ/ Children died from diseases GI tract			
	Рік / year	N	n	P, %	mp	CI, %
До року up to a year	2016	238	4	1,7	0,8	1,6
	2017	234	6	2,6	1,0	2,0
	2019	230	5	2,2	1,0	1,9
	2020	180	1	0,6	0,6	1,1
	2021	222	4	1,8	0,9	1,7
	2022	150	0	0,0	0,0	0,0
1–6	2016	120	5	4,2	1,8	3,6
	2017	132	5	3,8	1,7	3,3
	2019	110	5	4,5	2,0	3,9
	2020	76	2	2,6	1,8	3,6
	2021	94	5	5,3	2,3	4,5
	2022	59	3	5,1	2,9	5,6
7–11	2016	55	0	0,0	0,0	0,0
	2017	58	0	0,0	0,0	0,0
	2019	53	1	1,9	1,9	3,7
	2020	51	2	3,9	2,7	5,3
	2021	48	0	0,0	0,0	0,0
	2022	43	2	4,7	3,2	6,3
12–18	2016	88	7	8,0	2,9	5,7
	2017	73	2	2,7	1,9	3,7
	2019	119	8	6,7	2,3	4,5
	2020	101	9	8,9	2,8	5,6
	2021	140	13	9,3	2,5	4,8
	2022	72	1	1,4	1,4	2,7

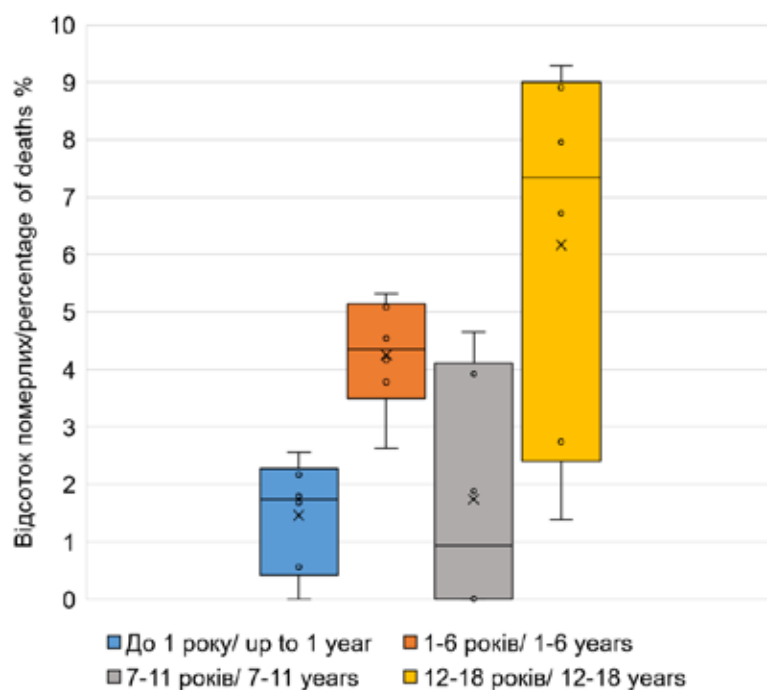


Рис. 1. Відсоток померлих дітей від захворювань ШКТ
Fig. 1. Percentage of children who died from gastrointestinal diseases

Якщо оцінювати всю кількість померлих дітей від захворювань органів травлення за 2021 рік, інформація про які наявна в статичному збірнику держстату України «Таблиці народжуваності, смертності та середньої очікуваної тривалості життя» [8], то коефіцієнт становить 1,5 на 100 тис осіб відповідного віку, що в цілому складає 120 осіб на все населення віком до 20 років, яке за даними держстату на той час становило 8,1 млн дітей [9].

Аналіз дитячої смертності в аспекті дитячої хірургії

Проаналізована дитяча смертність, пов'язана із захворюваннями шлунково-кишкового тракту, що за виключенням інших захворювань, є хірургічною патологією, залишається однією з найбільш важливих і складних проблем у сфері педіатрії та хірургії. За даними дослідження виявлено, що найбільший відсоток смертності серед дітей припадає на вікову групу понад одного року (від 1 до 18 років), що зазвичай є наслідками гострого запалення, гострої непрохідності кишечника, його перфорації та перитоніту. Це свідчить про високий ризик розвитку тяжких ускладнень, що можуть призвести до смерті, а отже потребують своєчасного та кваліфікованого хірургічного втручання.

Особливості смертності в різних вікових групах

Особливо тривожним є високий рівень смертності серед дітей раннього віку (до 1 року), що зумовлено специфічними особливостями дитячого організму, де навіть найменші порушення можуть призводити до швидкої декомпенсації та летальних наслідків. Важливим фактором є також відсутність своєчасної діагностики та недооцінка тяжкості стану на ранніх етапах, що може призводити до затримки хірургічного втручання. Однак показник у даній віковій групі є не найгіршим, що свідчить про кваліфіковану роботу лікарів-неонатологів та педіатрів. У дітей старшого віку (12–18 років) високий рівень смертності зазвичай є наслідком післяопераційних ускладнень, таких як перитоніт або сепсис. Такі випадки потребують складного хірургічного лікування з високим ризиком ускладнень через вік пацієнтів та знижений рівень компенсаторних механізмів організму.

Зміни динаміки дитячої смертності під час війни

На особливу увагу заслуговує динаміка смертності в умовах війни. За даними дослідження, за перший рік війни і спостерігається певне зменшення кількості смертей серед дітей. Це може бути зумовлено різними факторами, такими як процеси міграції, зміни в організації медичної допомоги. Однак слід враховувати й інші чинники, такі як тимчасова відсутність доступу до медичних закладів через евакуацію та переміщення населення, що могло призвести до недооформлених статистичних даних і зміщення результатів.

Загалом наші висновки збігаються з даними Marsh і співавт. (2022), які встановили, що високий ризик хірургічних ускладнень і летальних наслідків у педіатричній практиці пов'язаний із недостатнім

If we estimate the total number of children who died from digestive diseases in 2021, information about which is available in the static collection of the state statistics service of Ukraine «tables of birth, mortality and average life expectancy» [8], then the coefficient is 1.5 per 100 thousand people of the corresponding age, which in total will be 120 people for the entire population under the age of 20, which, according to the state statistics service at that time, amounted to 8.1 million children [9].

Analysis of child mortality in the aspect of pediatric surgery

The analyzed child mortality associated with diseases of the gastrointestinal tract, which, to the exclusion of other diseases, is a surgical pathology, remains one of the most important and complex problems in the field of pediatrics and surgery. According to the study, the highest percentage of mortality among children falls on the age group over one year (from 1 to 18 years), which are usually the consequences of acute inflammation, acute intestinal obstruction, perforation and peritonitis. This indicates a high risk of developing severe complications that can lead to death, and therefore require timely and qualified surgical intervention.

Features of mortality in different age groups

The high mortality rate among young children (up to 1 year) is especially alarming, which is due to the specific characteristics of the child's body, where even the slightest violations can lead to rapid decompensation and fatal consequences. An important factor is also the lack of timely diagnosis and underestimation of the severity of the condition in the early stages, which can lead to a delay in surgical intervention. However, the indicator in this age group is not the worst, which indicates the qualified work of neonatologists and pediatricians. In older children (12–18 years), high mortality rates are usually due to postoperative complications, such as peritonitis or sepsis. Such cases require complex surgical treatment with a high risk of complications due to the age of the patients and the reduced level of compensatory mechanisms of the body.

Changes in the dynamics of child mortality during the war

The dynamics of mortality in war conditions deserve special attention. According to the study, a certain decrease in the number of deaths among children was observed during the first year of the war. This may be due to various factors, such as migration processes, changes in the organization of medical care. However, other factors should be taken into account, such as the temporary lack of access to medical facilities due to evacuation and population displacement, which could lead to incomplete statistical data and bias of the results.

Overall, our findings are consistent with those of Marsh et al. (2022), who found that the high risk of surgical complications and mortality in pediatric practice is associated with insufficient training of medical teams,

рівнем підготовки медичних команд, надмірним навантаженням і складністю стану пацієнтів [3]. Це підкреслює критичну важливість запровадження систематичних навчальних програм для медичного персоналу, спрямованих на підвищення якості хірургічної допомоги дітям із захворюваннями шлунково-кишкового тракту.

Одним із ефективних підходів до підвищення безпеки пацієнтів є використання системи критичної звітності про інциденти (CIRS), запропоноване Heuer та співавт., що дозволяє виявляти та попереджувати потенційні помилки [6]. Використання таких систем у педіатричних лікарнях України сприятиме зниженню частоти технічних і діагностичних помилок [5], що узгоджується з нашими результатами аналізу причин летальності.

Особливе значення має вивчення організаційних і протокольних порушень. Pletenetska та інші (2024) вказують на зростання кількості дефектів медичної допомоги під час війни, включно з порушенням стандартів і протоколів [10]. Аналогічні проблеми виявлено і в нашому аналізі, де затримка екстреної допомоги та дефекти післяопераційного менеджменту значно підвищують ризик летальних наслідків.

Наше дослідження підтверджує, що серед дітей із захворюваннями ШКТ найбільший рівень смертності спостерігається у вікових групах 1–6 і 12–18 років. Ці результати відповідають даним інших наукових праць, які акцентують на високій уразливості молодших дітей і ризику тяжких ускладнень у підлітків [11].

Динаміка дитячої смертності під час війни заслуговує на окрему увагу. За результатами нашого аналізу, зниження зареєстрованих летальних випадків у 2022 році пов'язане з міграційними процесами, труднощами доступу до медичних закладів і недостатньою реєстрацією смертей. Подібні висновки зроблено Naporchuk (2024) [11].

Водночас показники смертності від гострих станів ШКТ (перитоніт, перфорація кишечника) підкреслюють важливість посилення контролю за передопераційною підготовкою і дотриманням протоколів хірургічної допомоги [12]. Ці фактори створюють значні виклики для медичних закладів під час надзвичайних ситуацій, коли доступ до кваліфікованої допомоги обмежений [13].

Затримка в наданні невідкладної допомоги значно підвищує ризик ускладнень, як показано Butterworth і співавт. (2023), що підтверджує важливість своєчасної діагностики та втручання [14]. Поліпшення організації невідкладної хірургічної допомоги, особливо у воєнний час, є критичним завданням для зниження дитячої смертності.

Медичні проблеми в умовах війни

Ускладнені умови війни вимагають негайних організаційних змін у наданні хірургічної допомоги дітям, особливо в зоні бойових дій. Переміщення хірургічних бригад, надання першочергової допомоги в польових умовах та надання екстрених хірургічних послуг в мобільних госпіталях є необхідними заходами для зниження летальності серед дітей. Крім того, значну роль відіграє навчання медичних кадрів для роботи в умовах воєнного часу, що дозволяє оперативно реагувати на складні хірургічні випадки.

excessive workload, and patient complexity [3]. This emphasizes the critical importance of implementing systematic training programs for medical staff aimed at improving the quality of surgical care for children with gastrointestinal (gi) diseases.

One effective approach to improving patient safety is the use of a critical incident reporting system (cirs), proposed by heuer et al., which allows for the detection and prevention of potential errors [6]. The use of such systems in pediatric hospitals in ukraine will contribute to a decrease in the frequency of technical and diagnostic errors [5], which is consistent with our results of the analysis of the causes of mortality.

Of particular importance is the study of organizational and protocol violations. Pletenetska et al. (2024) point to an increase in the number of defects in medical care during war, including violations of standards and protocols [10]. Similar problems were found in our analysis, where delayed emergency care and defects in postoperative management significantly increase the risk of fatal outcomes.

Our study confirms that among children with gastrointestinal diseases, the highest mortality rate is observed in the age groups 1–6 and 12–18 years. These results are consistent with other scientific works that emphasize the high vulnerability of younger children and the risk of severe complications in adolescents [11].

The dynamics of child mortality during war deserve special attention. According to our analysis, the decrease in registered deaths in 2022 is associated with migration processes, difficulties in accessing medical facilities, and insufficient registration of deaths. Similar conclusions were made by naporchuk (2024) [11].

At the same time, mortality rates from acute gastrointestinal conditions (peritonitis, intestinal perforation) emphasize the importance of strengthening control over preoperative preparation and adherence to surgical care protocols [12]. These factors create significant challenges for medical institutions during emergencies, when access to skilled care is limited [13].

Delay in providing emergency care significantly increases the risk of complications, as shown by butterworth et al. (2023), which confirms the importance of timely diagnosis and intervention [14]. Improving the organization of emergency surgical care, especially in wartime, is a critical task to reduce child mortality.

Medical problems in wartime

The complex conditions of war require immediate organizational changes in the provision of surgical care for children, especially in combat zones. The movement of surgical teams, the provision of primary care in the field, and the provision of emergency surgical services in mobile hospitals are necessary measures to reduce mortality among children. In addition, training medical personnel to work in wartime conditions plays a significant role, allowing for a prompt response to complex surgical cases.

ВИСНОВКИ

Результати дослідження вказують на значне коливання рівнів дитячої смертності від захворювань шлунково-кишкового тракту (ШКТ), що варіюють від 0,00 до 9,3% залежно від віку та року, порівняно зі смертністю від інших ненасильницьких причин. Середній рівень смертності від цієї патології становить $0,27 \pm 0,02\%$ від загального рівня ненасильницької смерті, що була об'єктом дослідження судово-медичних експертів. Це свідчить про важливість спеціалізованої дитячої хірургії у зниженні летальності від таких захворювань, а також про необхідність удосконалення організації медичної допомоги для підвищення ефективності лікування в умовах обмежених ресурсів, зокрема під час надзвичайних ситуацій.

Дослідження показало, що найбільш вразливими віковими групами для захворювань ШКТ є діти віком 12–18 років та 1–6 років, де рівні смертності виявилися найвищими. Ці дані вказують на необхідність особливої уваги до лікування тяжких хірургічних випадків у цих вікових категоріях, а також на важливість своєчасного виявлення патологій для запобігання летальним наслідкам. Слід враховувати, що для групи дітей віком до 1 року та старших підлітків характерні специфічні медичні потреби, що потребують індивідуального підходу до діагностики та лікування, особливо в умовах війни, коли медичні установи можуть бути перевантажені.

Вікова група 7–11 років демонструвала в половині досліджуваного періоду нульові показники смертності, що свідчить про достатній рівень надання медичної допомоги. Однак навіть у цій групі необхідно продовжувати працювати над удосконаленням якості надання хірургічної допомоги, особливо в екстрених ситуаціях, щоб підтримувати високий рівень виживаності та попереджати можливі ускладнення, що можуть виникнути у дітей цього віку.

Виявлені вікові групи з високими показниками смертності потребують особливої уваги лікарів-хірургів при наданні медичної допомоги. Особливу роль у зниженні летальності відіграє своєчасне та кваліфіковане хірургічне втручання, що вимагає високої готовності медичних установ до надання екстреної допомоги, особливо в умовах війни. Це підкреслює важливість забезпечення доступу до сучасних хірургічних технологій і кваліфікованих фахівців у будь-яких умовах.

CONCLUSIONS

The results of the study indicate a significant fluctuation in the rates of childhood mortality from diseases of the gastrointestinal tract (GI), varying from 0.00 to 9.3% depending on age and year, compared with mortality from other non-violent causes. The average mortality rate from this pathology is $0.27 \pm 0.02\%$ of the total level of non-violent death, which was the subject of the study of forensic medical experts. This indicates the importance of specialized pediatric surgery in reducing mortality from such diseases, as well as the need to improve the organization of medical care to increase the effectiveness of treatment in conditions of limited resources, in particular during emergencies.

The study showed that the most vulnerable age groups for GI diseases are children aged 12–18 years and 1–6 years, where mortality rates were the highest. These data indicate the need for special attention to the treatment of severe surgical cases in these age categories, as well as the importance of timely detection of pathologies to prevent fatal outcomes. It should be borne in mind that the group of children under 1 year of age and older adolescents is characterized by specific medical needs that require an individual approach to diagnosis and treatment, especially in war conditions, when medical institutions can be overloaded.

The age group 7–11 years demonstrated zero mortality rates in half of the studied period, which indicates a sufficient level of medical care. However, even in this group it is necessary to continue working on improving the quality of surgical care, especially in emergency situations, in order to maintain a high level of survival and prevent possible complications that may occur in children of this age.

The identified age groups with high mortality rates require special attention from surgeons when providing medical care. A special role in reducing mortality is played by timely and qualified surgical intervention, which requires high readiness of medical institutions to provide emergency care, especially in war conditions. This emphasizes the importance of ensuring access to modern surgical technologies and qualified specialists in all conditions.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Щорічний звіт про стан здоров'я населення України та епідемічну ситуацію за 2022 рік. Київ; 2023. URL: <https://bit.ly/3C2wQws>
2. Михайличенко Б.В., Біляков А.М., Гичка С.Г. Аналіз дефектів надання медичної допомоги в хірургії (судово-медичні аспекти). *Вісник морської медицини*. 2023. № 2(99). С. 61–66. DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.8171289>
3. Marsh K.M., Fleming M.A. 2nd, Turrentine F.E., Levin D.E., Gander J.W., Keim-Malpass J., et al. Pediatric surgical errors: A systematic scoping review. *Journal of Pediatric Surgery*. 2022. № 57(4). P. 616–21. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2021.07.019>
4. Mahler S., Gianicolo E., Muensterer O.J. A detailed analysis of pediatric surgical malpractice claims in Germany: what is the probability of a pediatric surgeon to be accused or convicted? *Langenbeck's Archives of Surgery*. 2021. № 406(6). P. 2053–2057. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00423-020-02069-6>

REFERENCES

1. Annual report on the health status of the population of Ukraine and the epidemic situation for 2022. Kyiv; 2023. (In Ukrainian). URL: <https://bit.ly/3C2wQws>
2. Mykhailichenko BV, Biliakov AM, Gychka SG. Analysis of defects in the provision of medical care in surgery (forensic-medical aspects). *Herald for maritime medicine*. 2023;2(99):61–6. (In Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.8171289>
3. Marsh KM, Fleming MA 2nd, Turrentine FE, Levin DE, Gander JW, Keim-Malpass J, et al. Pediatric surgical errors: A systematic scoping review. *Journal of Pediatric Surgery*. 2022;57(4):616–21. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2021.07.019>
4. Mahler S, Gianicolo E, Muensterer OJ. A detailed analysis of pediatric surgical malpractice claims in Germany: what is the probability of a pediatric surgeon to be accused or convicted? *Langenbeck's Archives of Surgery*. 2021;406(6):2053–7. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00423-020-02069-6>

- Madadi-Sanjani O., Kuebler J.F., Brendel J., Wiesner S., Mutanen A., Eaton S., et al. Implementation and validation of a novel instrument for the grading of unexpected events in paediatric surgery: Clavien-Madadi classification. *British Journal of Surgery*. 2023. № 110(5). P. 576–83. DOI: <https://doi.org/10.1093/bjs/znad034>
- Heuer L., Lehner M., Stocker M., Szavay P., Zundel S. A qualitative analysis of critical incident reporting in a paediatric hospital: benefits and weaknesses. *Swiss Medical Weekly*. 2022. № 152. w30051 p. DOI: <https://doi.org/10.4414/smw.2022.w30051>
- O'Rahelly M., McDermott M., Healy M. Autopsy and pre-mortem diagnostic discrepancy review in an Irish tertiary PICU. *European Journal of Pediatrics*. 2021. № 180(12). P. 3519–24. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00431-021-04155-3>
- Статистичний збірник державної служби статистики України. Таблиці народжуваності, смертності та середньої очікуваної тривалості життя. Київ; 2021. URL: http://db.ukrcensus.gov.ua/PX-WEB2007/ukr/publ_new1/2022/zb_tabl_nas_2021.pdf
- Статистичний збірник державної служби статистики України. Демографічний щорічник. Населення України 2021. Київ; 2021. URL: <https://bit.ly/4hmnCdd>
- Pletenetska A., Varfolomeiev Y., Demchenko I. Characteristics of therapeutic and diagnostic errors in the management of traumatic brain injury by healthcare professionals: insights from forensic medical examinations on the quality of medical care. *Wiadomości Lekarskie*. 2024. № 77(11). P. 2232–2238. URL: <https://www.wiadomoscilekarskie.pl/Characteristics-of-therapeutic-and-diagnostic-errors-in-the-management-of-traumatic-brain-injury-by-healthcare-professionals-insights-from-forensic-medical-examinations-on-the-quality-of-medical-care>
- Напорчук Д. Демографічна ситуація в Україні в умовах воєнного конфлікту. *Modeling the development of the economic systems*. 2024. № 1. С. 235–241. DOI: <https://doi.org/10.31891/medes/2024-11-35>
- Terui K., Tachimori H., Oita S., Fujiogi M., Fujishiro J., Hirahara N., et al. Influence of surgical volume on the mortality and morbidity of gastrointestinal perforation in children. *Surgery Today*. 2024. № 54(5). P. 419–427. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00595-023-02742-5>
- Hilgefort J., Newsom J. Common pediatric gastrointestinal disorders. *Pediatric Clinics of North America*. 2021. № 48(3). P. 443–59. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pop.2021.04.008>
- Butterworth S.A., Zivkovic I., Kim S., Afshar K. Major morbidity and mortality associated with delays to emergent surgery in children: a risk-adjusted analysis. *Canadian Journal of Surgery*. 2023. № 66(2). P. E123–E131. DOI: <https://doi.org/10.1503/cjs.015421>
- Madadi-Sanjani O., Kuebler J.F., Brendel J., Wiesner S., Mutanen A., Eaton S., et al. Implementation and validation of a novel instrument for the grading of unexpected events in paediatric surgery: Clavien-Madadi classification. *British Journal of Surgery*. 2023;110(5):576–83. DOI: <https://doi.org/10.1093/bjs/znad034>
- Heuer L., Lehner M., Stocker M., Szavay P., Zundel S. A qualitative analysis of critical incident reporting in a paediatric hospital: benefits and weaknesses. *Swiss Medical Weekly*. 2022;152:w30051. DOI: <https://doi.org/10.4414/smw.2022.w30051>
- O'Rahelly M., McDermott M., Healy M. Autopsy and pre-mortem diagnostic discrepancy review in an Irish tertiary PICU. *European Journal of Pediatrics*. 2021;180(12):3519–24. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00431-021-04155-3>
- Statistical collection of the State Statistics Service of Ukraine. Tables of birth rate, mortality and average life expectancy. Kyiv; 2021. (In Ukrainian). URL: http://db.ukrcensus.gov.ua/PXWEB2007/ukr/publ_new1/2022/zb_tabl_nas_2021.pdf
- Statistical collection of the State Statistics Service of Ukraine. Demographic yearbook. Population of Ukraine 2021. Kyiv; 2021. (In Ukrainian). URL: <https://bit.ly/4hmnCdd>
- Pletenetska A., Varfolomeiev Y., Demchenko I. Characteristics of therapeutic and diagnostic errors in the management of traumatic brain injury by healthcare professionals: insights from forensic medical examinations on the quality of medical care. *Wiadomości Lekarskie*. 2024;77(11):2232–8. URL: <https://www.wiadomoscilekarskie.pl/Characteristics-of-therapeutic-and-diagnostic-errors-in-the-management-of-traumatic-brain-injury-by-healthcare-professionals-insights-from-forensic-medical-examinations-on-the-quality-of-medical-care>
- Напорчук Д. Демографічна ситуація в Україні в умовах воєнного конфлікту. *Modeling the development of the economic systems*. 2024;1:235–241. (In Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.31891/medes/2024-11-35>
- Terui K., Tachimori H., Oita S., Fujiogi M., Fujishiro J., Hirahara N., et al. Influence of surgical volume on the mortality and morbidity of gastrointestinal perforation in children. *Surgery Today*. 2024;54(5):419–27. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00595-023-02742-5>
- Hilgefort J., Newsom J. Common pediatric gastrointestinal disorders. *Pediatric Clinics of North America*. 2021;48(3):443–59. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pop.2021.04.008>
- Butterworth S.A., Zivkovic I., Kim S., Afshar K. Major morbidity and mortality associated with delays to emergent surgery in children: a risk-adjusted analysis. *Canadian Journal of Surgery*. 2023;66(2):E123–31. DOI: <https://doi.org/10.1503/cjs.015421>

Перспективи подальших досліджень

Prospects for further research

Для виявлення та усунення недоліків загальної дитячої хірургії необхідно провести детальний аналіз експертних випадків. Це дозволить не лише виявити причини високої смертності серед дітей, а й розробити ефективні стратегії для покращення організації хірургічної допомоги в умовах воєнного часу. Особливо важливо забезпечити інтеграцію між різними спеціальностями (педіатрія, хірургія, анестезіологія) для досягнення найкращих результатів у лікуванні дітей з тяжкими травмами та захворюваннями, що потребують екстреного хірургічного втручання. Загалом, результати дослідження підкреслюють важливість удосконалення організації надання хірургічної допомоги дітям, особливо в умовах обмежених ресурсів та екстремальних ситуацій, що потребують швидкої і точної реакції медичних працівників для зниження рівня дитячої смертності.

To identify and eliminate the shortcomings of general pediatric surgery, it is necessary to conduct a detailed analysis of expert cases. This will allow not only to identify the causes of high mortality among children, but also to develop effective strategies for improving the organization of surgical care in wartime conditions. It is especially important to ensure integration between different specialties (pediatrics, surgery, anesthesiology) to achieve the best results in the treatment of children with severe injuries and diseases requiring emergency surgical intervention. Overall, the results of the study emphasize the importance of improving the organization of surgical care for children, especially in conditions of limited resources and extreme situations that require a quick and accurate response of medical professionals to reduce the level of child mortality.

Конфлікт інтересів

Conflict of interest

Автори заявляють, що у них немає відомих конкуруючих фінансових інтересів або особистих стосунків, які могли б вплинути на роботу, про яку йдеться в цій статті.

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could influence the work reported in this article.

Інформація про фінансування

Funding information

Автори заявляють, що вони не отримували жодної фінансової підтримки від інших осіб чи організацій для проведення чи публікації поточної роботи.

The authors declare that they have not received any financial support from other individuals or organizations for the conduct or publication of the current work.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Біляков Андрій Миколайович – доктор медичних наук, професор, професор кафедри судової медицини та медичного права Національного медичного університету імені О.О. Богомольця Міністерства охорони здоров'я України; вул. Мечникова, буд. 5, м. Київ, Україна, 01021;
e-mail: venik316@gmail.com
mob.: +38 (050) 382-22-94

Внесок автора: формулювання мети роботи, аналіз та інтерпретація даних та їх статистична обробка, написання тексту статті.

Михайличенко Борис Валентинович – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри судової медицини та медичного права Національного медичного університету імені О.О. Богомольця Міністерства охорони здоров'я України; вул. Мечникова, буд. 5, м. Київ, Україна, 01021;
e-mail: mbv111958@gmail.com
mob.: +38 (050) 448-35-20

Внесок автора: підбір літературних джерел за темою роботи, аналіз та інтерпретація даних, остаточне затвердження статті.

Руденко Євген Олегович – доктор медичних наук, професор, професор кафедри дитячої хірургії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця Міністерства охорони здоров'я України; вул. В. Чорновола, буд. 28/1, корпус 11, м. Київ, Україна, 01135;
e-mail: erudenko500@gmail.com
mob.: +38 (050) 696-27-02

Внесок автора: концепція та дизайн дослідження, збір даних, аналіз та інтерпретація даних, написання статті.

Плетенецька Аліна Олександрівна – доктор медичних наук, доцент, доцент кафедри судової медицини та медичного права Національного медичного університету імені О.О. Богомольця Міністерства охорони здоров'я України; вул. Мечникова, буд. 5, м. Київ, Україна, 01021;
e-mail: fantasyalinka@gmail.com
mob.: +38 (063) 422-94-66

Внесок автора: аналіз та інтерпретація даних, написання тексту статті, редагування статті, формулювання висновків.

Biliakov Andrii Mykolaivych – Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Forensic Medicine and Medical Law of the O.O. Bogomolets National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 5 Mechnikova St., Kyiv, Ukraine, 01021;
e-mail: venik316@gmail.com
mob.: +38 (050) 382-22-94

Author's contribution: formulation of the purpose of the work, analysis and interpretation of data and their statistical processing, writing the text of the article.

Mykhailychenko Borys Valentinovich – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Forensic Medicine and Medical Law of the O.O. Bogomolets National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 5 Mechnikova St., Kyiv, Ukraine, 01021;
e-mail: mbv111958@gmail.com
mob.: +38 (050) 448-35-20

Author's contribution: selection of literary sources on the topic of the work, analysis and interpretation of data, final approval of the article.

Rudenko Yevhen Olehovych – Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Pediatric Surgery of the O.O. Bogomolets National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 28/1 V. Chornovola Str., Building 11, Kyiv, Ukraine, 01135;
e-mail: erudenko500@gmail.com
mob.: +38 (050) 696-27-02

Author's contribution: concept and design of the study, data collection, analysis and interpretation of data, writing of the article.

Pletenetska Alina Oleksandrivna – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Forensic Medicine and Medical Law of the O.O. Bogomolets National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 5 Mechnikova Str., Kyiv, Ukraine, 01021;
e-mail: fantasyalinka@gmail.com
mob.: +38 (063) 422-94-66

Author's contribution: analysis and interpretation of data, writing the text of the article, editing the article, formulating conclusions.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
16.01.2025

Отримано після рецензування
Received after review
16.02.2025

Прийнято до друку
Accepted for printing
23.02.2025

Опубліковано
Published
28.02.2025

DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-52-02>

УДК: 616.65-007.61-018-092.9-085:[615.356:577.161.2+615.252.617]



OPEN ACCESS

Морфометричні особливості передміхурової залози щурів зі змодельованою сульпірид-індукованою гіперплазією після комбінованого застосування вітаміну D та екстракту плодів пальми пилкоподібної

Ткаченко Н.О.¹, <https://orcid.org/0000-0001-5500-3303>, e-mail: nataly.tkachenko2020@gmail.com
Проценко О.С.¹, <https://orcid.org/0000-0001-6998-9783>, e-mail: pathology@karazin.ua
Ремньова Н.О.¹, <https://orcid.org/0000-0002-6027-2601>, e-mail: remnyova.natalia@gmail.com
Чумак Л.І.¹, <https://orcid.org/0000-0002-1381-6821>, e-mail: chumak@karazin.ua
Смоленко Н.П.², <https://orcid.org/0000-0003-2064-8608>, e-mail: smtaska@ukr.net
Бєлкіна І.О.², <https://orcid.org/0000-0003-0439-0969>, e-mail: inna_bel@i.ua
Мараховський І.О.², <https://orcid.org/0000-0002-9744-8324>, e-mail: ihor1marahovskiy@gmail.com
Коренєва Є.М.², <https://orcid.org/0000-0002-4570-6563>, e-mail: eugenia_koreneva@i.ua
Бондаренко В.О.², <https://orcid.org/0000-0002-9254-3875>, e-mail: vladimir.bondarenko200852@gmail.com

¹Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна
Міністерства освіти і науки України, Харків, Україна

²Державна установа «Інститут проблем ендокринної патології імені В.Я. Данилевського
Національної академії медичних наук України», Харків, Україна

Morphometric features of the prostate gland in rats with sulphiride-induced hyperplasia after combined administration of vitamin D and saw palmetto fruit extract

Tkachenko N.O.¹, <https://orcid.org/0000-0001-5500-3303>, e-mail: nataly.tkachenko2020@gmail.com
Protsenko O.S.¹, <https://orcid.org/0000-0001-6998-9783>, e-mail: pathology@karazin.ua
Remnyova N.O.¹, <https://orcid.org/0000-0002-6027-2601>, e-mail: remnyova.natalia@gmail.com
Chumak L.I.¹, <https://orcid.org/0000-0002-1381-6821>, e-mail: chumak@karazin.ua
Smolienko N.P.², <https://orcid.org/0000-0003-2064-8608>, e-mail: smtaska@ukr.net
Bielkina I.O.², <https://orcid.org/0000-0003-0439-0969>, e-mail: inna_bel@i.ua
Marakhovskiy I.O.², <https://orcid.org/0000-0002-9744-8324>, e-mail: ihor1marahovskiy@gmail.com
Korenueva Ye.M.², <https://orcid.org/0000-0002-4570-6563>, e-mail: Eugenia_koreneva@i.ua
Bondarenko V.O.², <https://orcid.org/0000-0002-9254-3875>, e-mail: vladimir.bondarenko200852@gmail.com

¹V.N. Karazin Kharkiv National University
of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, Ukraine
²State Institution «V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems
National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv, Ukraine

Ключові слова:

гіперплазія передміхурової залози, морфометричні показники, комбінована медикаментозна корекція.

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Поліетіологічна природа, патологічні зміни структури передміхурової залози (ПЗ) й різні побічні ефекти внаслідок тривалого приймання деяких простатопротекторів, а також значне погіршення чоловічого здоров'я, що викликане стресогенними умовами сучасного життя, спонукають дослідників до пошуку нових схем лікування та профілактики гіперплазії передміхурової залози (ГПЗ).

Мета роботи – аналіз морфометричних особливостей передміхурової залози щурів зі змодельованою сульпірид-індукованою гіперплазією після комбінованого застосування вітаміну D3 і екстракту плодів пальми пилкоподібної.

Матеріали та методи. Досліджено 54 біоптати тканини ПЗ від 12-місячних статевозрілих самців-щурів, масою 330–380 г (n = 9). Експериментальних тварин було рандомізовано поділено на групи: група I – контроль, самці щурів без патології; група II – тварини зі змодельованою ГПЗ; група III – щури зі змодельованою ГПЗ, які отримували комбіновано вітамін D3 та екстракт *Serenoa Repens*.

Для кореспонденції:

Ткаченко Наталія Олександрівна
Харківський національний університет
імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти
і науки України, кафедра загальної та
клінічної патології;
майдан Свободи, буд. 4, м. Харків,
Україна, 61022;
e-mail: nataly.tkachenko2020@gmail.com

© Ткаченко Н.О., Проценко О.С.,
Ремньова Н.О., Чумак Л.І.,
Смоленко Н.П., Белкіна І.О.,
Мараховський І.О., Коренєва Є.М.,
Бондаренко В.О., 2025

Моделювання ГПЗ проводили шляхом внутрішньом'язового введення препарату, який містить активну діючу речовину – сульпірид (розчин для ін'єкцій, 50 мг/мл), у дозі 40 мг/кг маси тіла тварин протягом 30 днів (група II, ГПЗ). Тваринам контрольної групи (група I, контроль) щодобово внутрішньом'язово вводили 0,5 мл 0,9% розчину хлориду натрію.

Починаючи з 31-ї по 51-шу добу експерименту щурам вводили два засоби для корекції патологічного стану (комбіноване застосування): регос вітамін D3 у дозі 4000 МО та екстракт пальми піллоподібної (Serenoa Repens) у дозі 35 мг/кг м.т. (група III, ГПЗ+вітамін D3+екстракт плодів Serenoa Repens).

Мікроскопічно досліджено біоптати тканини дорзальної та вентральної зони ПЗ, оцінювали особливості стромального, паренхіматозного й судинного компонентів, наявність або відсутність вторинних змін та проводили морфометричну оцінку рівня гіперплазії (висоту залозистого епітелію, стромального та паренхіматозного компонентів (%), стромально-паренхіматозний індекс (СПІ, ум. од.). Використовували методи описової статистики та розрахунок U-критерій Манна-Уїтні (МУ).

Результати та їх обговорення. При порівнянні морфометричних показників біоптатів тканини вентральної частини ПЗ II та I груп установили, що після змодельованої сульпірид-індукованої гіперплазії ПЗ статистично вірогідно збільшилася висота епітелію до $77,06 \pm 0,50$ мкм; зменшилася питома вага стромального компонента до $45,33 \pm 0,5\%$; зросла питома вага паренхіматозного компонента до $54,67 \pm 0,50\%$ та СПІ знизився до $0,83 \pm 0,02$ ум.од, $p < 0,05$. Аналогічні зміни були виявлені і в морфометричних показниках біоптатів тканини дорзальної частини ПЗ, проте вони були більш вираженими. Так, СПІ в II групі знизився у 3,6 разу порівняно з показником I групи, $p < 0,05$.

Після комбінованого застосування лікарських засобів в морфометричних показниках III групи дослідження порівняно з показниками II групи відзначалося статистично вірогідне зменшення у вентральній частині ПЗ висоти гіперплазованого епітелію і питомої ваги паренхіматозного компонента, $p < 0,05$. Утім питома вага стромального компонента і СПІ, навпаки, статистично вірогідно збільшилися, $p < 0,05$. Аналогічні зміни були виявлені і в морфометричних показниках біоптатів тканини дорзальної частини ПЗ, але вони були більш значущі, так відмічалось збільшення СПІ у 3,3 разу ($p < 0,05$).

Висновки. Встановлено, що у щурів II групи залозистий епітелій дорзальної частини ПЗ виявився більш чутливим порівняно зі стромою до гіперсекреції пролактину, яка виникла під час застосування сульпіриду, що морфологічно підтверджувалося наявністю вираженої гіперплазії та зниженням СПІ ($p < 0,05$). Комбіноване застосування вітаміну D3 і екстракту Serenoa Repens для корекції ГПЗ сприяло значному покращенню морфометричних показників як у вентральній, так і дорзальній частині ПЗ щурів, про що свідчили позитивні зміни СПІ, відповідно $1,26 \pm 0,03$ ум.од. та $1,0 \pm 0,01$ ум.од.

Для цитування:

Ткаченко Н.О., Проценко О.С., Ремньова Н.О., Чумак Л.І., Смоленко Н.П., Белкіна І.О., Мараховський І.О., Коренєва Є.М., Бондаренко В.О. Морфометричні особливості передміхурової залози щурів зі змодельованою сульпірид-індукованою гіперплазією після комбінованого застосування вітаміну D та екстракту плодів пальми піллоподібної. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина*. 2025. Т. 33. № 1(52). С. 19–32. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-52-02>

Key words:

hyperplasia of the prostate gland, morphometric indicators, combined drug correction.

ABSTRACT

Background. The polyetiological nature, pathological changes in the structure of the prostate gland (PG), and various side effects resulting from prolonged use of certain prostate protectors, as well as the significant deterioration of men's health caused by the stressful conditions of modern life, encourage researchers to seek new approaches for the treatment and prevention of benign prostatic hyperplasia (BPH).

Purpose – was to analyze the morphometric features of the prostate gland of rats with simulated sulpiride-induced hyperplasia after the combined use of vitamin D3 and saw palmetto fruit extract.

Materials and Methods. 54 prostate tissue biopsies from 12-month-old sexually active male rats weighing 330–380g ($n = 9$) were studied. The experimental animals were randomized and divided into groups: group I served as the control, consisting of male rats without pathology; group II included animals with induced BPH; group III consisted of rats with induced BPH that received a combination of vitamin D3 and Serenoa Repens extract. Modeling of BPH was carried out by intramuscular injection of a drug containing the active ingredient – sulpiride (solution for injections, 50 mg/ml) at a dose of 40 mg/kg body weight of animals for 30 days (group II, BPH). Animals of the control group (group I, control) received 0.5 ml of 0.9% sodium chloride solution intramuscularly daily.

For correspondence:

Tkachenko Nataliia Olexandrivna
V.N. Karazin Kharkiv National University
of the Ministry of Education and Science
of Ukraine, Department of General and
Clinical pathology;
4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: nataly.tkachenko2020@gmail.com

© *Tkachenko N.O., Protsenko O.S.,
Remnyova N.O., Chumak L.I.,
Smolienko N.P., Bielkina I.O.,
Marakhovskiy I.O., Korenieva Ye.M.,
Bondarenko V.O., 2025*

From the 31st to the 51st day of the experiment, the rats were administered two means to correct the pathological condition (combined use): per os vitamin D3 in a dose of 4000 ME and *Serenoa Repens* fruit extract in a dose of 35 mg/kg body weight (group III, BPH+vitamin D3+extract of *Serenoa Repens*).

Tissue biopsies of the dorsal and ventral zone of the PG were microscopically examined, the features of the stromal, parenchymal, and vascular components, the presence or absence of secondary changes, and the morphometric assessment of the level of hyperplasia (height of the glandular epithelium, stromal, and parenchymal components (%), stromal-parenchymal index (SPI). Were used Mann–Whitney U-test (MU) for descriptive statistics and calculation methods

Results. When comparing the morphometric parameters of tissue biopsies of the ventral part of the prostate of the II and I groups, it was established that after simulated sulpiride-induced hyperplasia of the prostate, the height of the epithelium increased to $77.06 \pm 0.50 \mu\text{m}$; the specific weight of the stromal component decreased to $45.33 \pm 0.50\%$; the specific weight of the parenchymal component increased to $54.67 \pm 0.50\%$; and SPI decreased to $0.83 \pm 0.02 \text{ a.u.}$, $p < 0.05$. Similar changes were found in the morphometric parameters of biopsy tissue of the dorsal part of the prostate, but they were more pronounced. Thus, the SPI in group II decreased by 3.6 times compared with the index of group I, $p < 0.05$. After the combined use of drugs in the morphometric parameters of the III group of the study compared with those of the II group, a statistically significant decrease in the height of hyperplastic epithelium and the proportion of the parenchymal component in the ventral part of the PG was noted, $p < 0.05$. However, the proportion of the stromal component and SPI, on the contrary, statistically significantly increased, $p < 0.05$. Similar changes were found in the morphometric parameters of biopsy tissue of the dorsal part of the PG, but they were more significant, as the SPI increased by 3.3 times ($p < 0.05$).

Conclusions. It was established that in group II rats, the glandular epithelium of the dorsal part of the prostate was more sensitive, compared to the stroma, to the hypersecretion of prolactin that occurs during the use of sulpiride, which is morphologically confirmed by the presence of significant hyperplasia and a decrease in SPI ($p < 0.05$).

The combined use of vitamin D3 and *Serenoa Repens* extract for the correction of BPH contributed to a significant improvement in morphometric parameters in both the ventral and dorsal parts of the rat PG, as evidenced by positive changes in the SPI, respectively, $1.26 \pm 0.03 \text{ a.u.}$ and $1.0 \pm 0.01 \text{ a.u.}$

For citation:

Tkachenko NO, Protsenko OS, Remnyova NO, Chumak LI, Smolienko NP, Bielkina IO, Marakhovskiy IO, Korenieva YeM, Bondarenko VO. Morphometric features of the prostate gland in rats with sulpiride-induced hyperplasia after combined administration of vitamin D and saw palmetto fruit extract. *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine.* 2025;33(1(52)):19–32. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-52-02>

ВСТУП

Доброякісна гіперплазія передміхурової залози (ГПЗ) є однією з найпоширеніших патологій чоловічої репродуктивної системи, що негативно впливає на фертильність та якість життя чоловіків [1, 2]. У період воєнного та післявоєнного часу ризик розвитку ГПЗ значно підвищується через значне навантаження, перебування чоловіків у суворих побутових умовах, які зумовлені тривалою гуманітарною кризою, що викликана бойовими діями, відсутністю регулярного статевого життя, а також високим рівнем стресу. Етіологія ГПЗ є мультифакторною, а розвиток патології безпосередньо корелює з віком, рівнем простатоспецифічного антигену (PSA) та з порушенням структури і функції передміхурової залози (ПЗ) [3].

Розрізняють різні підходи до ведення пацієнтів із ГПЗ, однак наразі відзначається зростання інтересу до медикаментозної терапії після появи лікарських засобів, які істотно впливають на патогенез захворювання. Для лікування ГПЗ, згідно з рекомендаціями Європейської асоціації урологів, доцільно застосовувати різноманітні групи лікарських засобів (як монотерапію, так і їхню комбінацію), а також препарати

INTRODUCTION

Benign prostatic hyperplasia (BPH) is one of the most common pathologies of the male reproductive system, which negatively affects men's fertility and quality of life [1, 2]. During wartime and post-war periods, the risk of developing BPH increases significantly due to the heavy workload, men's stay in harsh living conditions caused by the ongoing humanitarian crisis caused by hostilities, lack of regular sexual activity, and high levels of stress. The etiology of BPH is multifactorial, and the development of pathology is directly correlated with age, prostate-specific antigen (PSA) levels, and disorders of the structure and function of the prostate gland (PG) [3].

There are different approaches to the management of patients with BPH, but there is currently an increasing interest in drug therapy after the emergence of drugs that have a significant impact on the pathogenesis of the disease. For the treatment of BPH, according to the recommendations of the European Association of Urology, it is advisable to use various groups of drugs (both monotherapy and their combination), as well as herbal medicines [4, 5], which have recently begun to be

рослинного походження [4, 5], які нещодавно почали активно використовувати завдяки оптимальному співвідношенню фармакологічної ефективності й безпечності [6]. Серед широко застосовуваних рослинних засобів із простатопротекторною дією виділяють екстракт плодів пальми Сабаль – пальми пилокподібної (*Serenoa Repens*), який блокує перетворення тестостерону на активний метаболіт дигідротестостерон у ПЗ, має протизапальні й протинабрякові властивості та не має негативного впливу на статеві функції [7–9].

Одним із перспективних напрямків щодо санації ПЗ є застосування препаратів на основі вітаміну D, оскільки його дефіцит може погіршувати стан ПЗ та репродуктивної системи загалом [10–13].

Враховуючи поліетіологічну природу ГПЗ, високий рівень захворюваності, патологічні зміни структури ПЗ й різні побічні ефекти внаслідок тривалого приймання деяких простатопротекторів, а також значне погіршення чоловічого здоров'я, що викликане стресогенними умовами сучасного життя в особливий період (під час бойових дій та у післявоєнний період), тема дослідження має ще й соціальну значущість. Все це зумовлює актуальність роботи та спонукає дослідників до пошуку нових схем та засобів лікування і профілактики ГПЗ із комбінованим застосуванням лікарських засобів.

Мета роботи – аналіз морфометричних особливостей передміхурової залози щурів зі змодельованою сульпірид-індукованою гіперплазією після комбінованого застосування вітаміну D3 і екстракту плодів пальми пилокподібної.

actively used due to the optimal ratio of pharmacological efficacy and safety [6]. Among the widely used herbal remedies with prostate-protective effects is the extract of Sabal palm fruit (*Serenoa Repens*), which blocks the conversion of testosterone to the active metabolite dihydrotestosterone in the prostate, has anti-inflammatory and decongestant properties and has no negative effect on sexual function [7–9].

One of the promising areas of prostate rehabilitation is the use of vitamin D-based drugs, as its deficiency can worsen the condition of the prostate and the reproductive system in general [10–13].

Given the multi etiologic nature of BPH, high morbidity, pathological changes in the structure of the prostate and various side effects due to prolonged use of certain prostate protectors, as well as a significant deterioration in men's health caused by the stressful conditions of modern life in a special period (during hostilities and in the postwar period), the topic of the study is also of social importance. All this makes the work relevant and encourages researchers to search for new schemes and means of treatment and prevention of BPH with the combined use of drugs.

Objective – of the study was to analyze the morphometric features of the prostate gland of rats with modeled sulphiride-induced hyperplasia after combined administration of vitamin D3 and saw palmetto fruit extract.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Під час виконання роботи дослідили 54 біоптати тканини ПЗ від 12-місячних статевих активних самців щурів, масою 330–380 г ($n = 9$). Дослідження провели згідно з національними «Загальними етичними принципами експериментів на тваринах» (Україна, 2001 р.) і Законом України «Про захист тварин від жорстокого поводження», Законом України від 21.02.2006 № 3447-IV, чинна редакція 10.10.2024, діє з 15.11.2024 [14].

Для дослідження обрали модель сульпірид-індукованої ГПЗ у щурів, яка ґрунтується на порушенні гормонального балансу. Сульпірид, в якості діючої речовини (активного фармацевтичного інгредієнта) має фармакологічну властивість активувати секрецію пролактину. Під час тривалого застосування сульпіриду у щурів розвивається гіперпролактинемія, яка стимулює проліферацію залозистого епітелію у ПЗ, що корелює з аналогічними патоморфологічними змінами у простаті людини [15].

Експериментальних тварин було рандомізовано поділено на групи: група I – контроль, самці щурів без патології; група II – тварини зі змодельованою ГПЗ; група III – щури зі змодельованою ГПЗ, які отримували комбіновано вітамін D3 та екстракт *Serenoa Repens*.

Досліди проводили відповідно до стандартної методології [16]. Моделювання ГПЗ проводили шляхом внутрішньом'язового введення препарату, який містить в якості діючої речовини (активного фармацевтичного інгредієнта) – сульпірид (розчин для ін'єк-

MATERIALS AND METHODS

During the study, 54 biopsies of prostate tissue from 12-month-old sexually active male rats weighing 330–380 g ($n = 9$) were examined. The study was conducted in accordance with the national «General Ethical Principles for Animal Experiments» (Ukraine, 2001) and the Law of Ukraine «On the Protection of Animals from Cruelty», Law of Ukraine of 21.02.2006 № 3447-IV, current version 10.10.2024, effective from 15.11.2024 [14].

For the study, we chose a model of sulphiride-induced BPH in rats based on hormonal imbalance. Sulpiride, as an active substance (active pharmaceutical ingredient), has the pharmacological property of activating prolactin secretion. During prolonged use of sulphiride in rats, hyperprolactinemia develops, which stimulates the proliferation of glandular epithelium in the PG, which correlates with similar pathomorphological changes in the human prostate [15].

Experimental animals were randomly divided into groups: group I – control, male rats without pathology; group II – animals with modeled BPH; group III – rats with modeled BPH treated with a combination of vitamin D3 and *Serenoa Repens* extract.

The experiments were performed in accordance with standard methodology [16]. The modeling of BPH was carried out by intramuscular injection of a drug containing sulphiride (solution for injection, 50 mg/ml) as the active pharmaceutical ingredient at a dose of 40 mg/kg body weight for 30 days (group II, BPH).

цій, 50 мг/мл), у дозі 40 мг/кг маси тіла тварин протягом 30 діб (група II, ГПЗ). Тваринам контрольної групи (група I) щодобово внутрішньом'язово вводили 0,5 мл 0,9% розчину хлориду натрію.

Серед засобів із простатопротекторною дією для дослідження було обрано екстракт плодів пальми пілкоподібної (*Serenoa repens*), інша назва цієї пальми – карликова, який блокує перетворення в ПЗ тестостерону в активний метаболіт дигідротестостерон, має протизапальні та протинабрякові властивості та не впливає на стан сексуальної функції (препарати для лікування доброякісної ГПЗ. Код АТХ G04C X02). У роботі використовували екстракт плодів пальми пілкоподібної сухий, виробництва ТОВ «Науково-виробнича компанія «ВИЛАРУС», Україна, сертифікат якості № 235, номер партії: 2350223. Під час вибору дози враховували спостереження, зроблені в попередніх дослідженнях [17,18], де використовували препарати, що містять екстракт плодів пальми пілкоподібної. Доза 35 мг/кг була перерахована згідно з видовим коефіцієнтом, виходячи з добової дози людини [19].

Починаючи з 31-ї доби від початку експерименту тваринам вводили два засоби для корекції патологічного стану (комбіноване застосування). Протягом трьох тижнів використовували *per os* вітамін D3 у дозі 4000 МО та екстракт *Serenoa Repens* в дозі 35 мг/кг м.т. (група III, ГПЗ+вітамін D3+екстракт *Serenoa Repens*). Розчин вітаміну D3 на кісточковій олії виготовляли з порошку вітаміну D3 (Китай, партія CHG20062009, стандарт якості GB 9840-2017).

Для мікроскопічного дослідження з тканини ПЗ вирізали по три шматочки з двох зон – дорзальної та вентральної (по 27 шматочків на кожну, 54 шматочки ПЗ загалом). Шматочки фіксували в 10% розчині нейтрального формаліну, а згодом матеріал підлягав проводці через спирти зростаючої концентрації, рідину Нікіфорова (96% спирт і діетиловий ефір у співвідношенні 1:1), хлороформ, після чого заливали парафіном. Із приготованих у такий спосіб блоків виготовляли зрізи завтовшки 3–5 мкм на мікромомі Microm HM-340. Отримані зрізи забарвлювали гематоксиліном і еозинном. Мікроскопічні препарати вивчали за допомогою оптичного мікроскопа Primo Star Zeiss із цифровою камерою MICROMed MDC-500 5,0 Mpix (Німеччина). Кожен досліджуваний випадок підлягав оглядовій мікроскопії, під час якої оцінювали загальний характер будови ПЗ, особливості стромального, паренхіматозного й судинного компонентів, наявність або відсутність вторинних змін (включень, крововиливів, некрозів, запалення).

Для морфометричної оцінки рівня гіперплазії обчислювали висоту залозистого епітелію з використанням стандартної мікроскопічної морфометричної лінійки, яку вставляли в окуляр мікроскопа на збільшенні $\times 200$.

Також для морфометричної оцінки рівня гіперплазії проводили вивчення стану стромального (із судинами включно) і паренхіматозного компонентів із використанням стандартної мікроскопічної морфометричної сітки, яка складалася зі 100 рівновіддалених точок і вставлялася в окуляр мікроскопа на збільшенні $\times 200$. Отримані дані обчислювали і представили у вигляді відсотків. З отриманих даних

Animals of the control group (group I, control) were administered 0.5 ml of 0.9% sodium chloride solution daily intramuscularly.

Among the agents with prostate-protective effect, the extract of *Serenoa repens* fruit (another name for this palm is dwarf palm) was chosen for the study, which blocks the conversion of testosterone into the active metabolite dihydrotestosterone in the prostate, has anti-inflammatory and anti-edematous properties and does not affect the state of sexual function (drugs for the treatment of BPH. ATC code G04C X02). Dry saw palmetto extract, manufactured by LLC Scientific and Production Company «Vilarus», Ukraine, quality certificate № 235, batch no: 2350223. When choosing the dose, we took into account the observations made in previous studies [17, 18], where preparations containing saw palmetto fruit extract were used. The dose of 35 mg/kg was recalculated according to the species coefficient based on the daily human dose [19].

Starting from day 31 of the experiment, the animals were administered two drugs to correct the pathological condition (combined use). For three weeks, *per os* vitamin D3 at a dose of 4000 ME and *Serenoa Repens* extract at a dose of 35 mg/kg b.w. were used (group III, BHP+vitamin D3+*Serenoa Repens* extract). The vitamin D3 solution in stone fruit oil was made from vitamin D3 powder (China, batch CHG 20062009, quality standard GB 9840-2017).

For microscopic examination, three pieces were cut from the prostate tissue from two zones – dorsal and ventral (27 pieces each, 54 pieces of PG in total). The sections were fixed in a 10% solution of neutral formalin, and then the material was subjected to wiring through alcohols of increasing concentration, Nikiforov's fluid (96% alcohol and diethyl ether in a 1:1 ratio), chloroform, and then embedded in paraffin. Sections of 3–5 μm thickness were made from the blocks prepared in this way on a Microm HM-340 microtome. The obtained sections were stained with hematoxylin and eosin. Microscopic preparations were studied using a Primo Star Zeiss optical microscope with a MICROMed MDC-500 5.0 Mpix digital camera (Germany). Each case under study was subjected to examination microscopy, during which the general nature of the structure of the liver, features of the stromal, parenchymal and vascular components, the presence or absence of secondary changes (inclusions, hemorrhages, necrosis, inflammation) were assessed.

For morphometric assessment of the level of hyperplasia, the height of the glandular epithelium was calculated using a standard microscopic morphometric ruler, which was inserted into the microscope eyepiece at a magnification of $\times 200$. Also, for morphometric assessment of the level of hyperplasia, the state of the stromal (including vessels) and parenchymal components was studied using a standard microscopic morphometric grid consisting of 100 equidistant points and inserted into the microscope eyepiece at a magnification of $\times 200$. The data obtained were calculated and presented as percentages. From the data obtained, the stromal-parenchymal index (SPI, a.u.) was calculated using the formula:

$$SPI = \text{Stroma index (\%)} / \text{Parenchyma index (\%)}$$

обчислювали стромально-паренхіматозний індекс (СПІ, ум. од.) за формулою:

$SPI = \text{Показник стромы (\%)} / \text{Показник паренхимы (\%)}$

СПІ – це співвідношення кількості або об'єму стромальних і паренхіматозних компонентів у тканині. У контексті дослідження ПЗ, цей індекс використовується для оцінки співвідношення між функціонально активними (паренхіматозними) та підтримуючими (стромальними) елементами залози. Строма складається зі сполучної тканини, гладком'язових волокон і судин. Паренхіма складається з клітин, які виконують секреторну функцію. СПІ є важливим параметром, який характеризує структурно-функціональний стан органа, особливо в умовах патологій або експериментів.

Статистичний аналіз матеріалів дослідження проводили за допомогою програми «STATISTICA 10.0» (StatSoft, Inc., США) методами описової статистики з розрахунком середньої величини та її похибки. Для порівняння двох незалежних груп використовували статистичний критерій U-критерій Манна-Уїтні (МУ), що відноситься до непараметричних методів та є доцільним вибором для перевірки гіпотези про відмінності між групами порівняння.

The SPI is the ratio of the number or volume of stromal and parenchymal components in a tissue. In the context of the study of the PG, this index is used to assess the ratio between functionally active (parenchymal) and supporting (stromal) elements of the gland. The stroma consists of connective tissue, smooth muscle fibers, and blood vessels. The parenchyma consists of cells that perform a secretory function. The SPI is an important parameter that characterizes the structural and functional state of an organ, especially in pathology or experiments.

The statistical analysis of the study materials was performed using the program «STATISTICA 10.0» (StatSoft, Inc., USA) by descriptive statistics with the calculation of the mean value and its error. To compare two independent groups, the Mann-Whitney U test (MWT) was used, which is a nonparametric method and is an appropriate choice for testing the hypothesis of differences between comparison groups.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

RESULTS AND DISCUSSION

За даними мікроскопічного дослідження в біоптатах тканини вентральної частини ПЗ I групи контролю були виявлені численні різнокаліберні залози, округло-овальної форми, вкриті тонким одношаровим кубічним або циліндричним епітелієм з утворенням поодиноких невеличких папілярних структур; просвіти залоз нерівномірно заповнені еозинофільним простатичним секретом, різного ступеня густини (рис.1). Кровоносні судини помірно повнокровні. Висота залозистого епітелію вентральної частини ПЗ у середньому складала $67,22 \pm 0,53$ мкм. Стромальний компонент у середньому – $57,22 \pm 0,78\%$, паренхіматозний – $42,78 \pm 0,78\%$, а СПІ – $1,34 \pm 0,04$ ум.од.

У дорзальній частині ПЗ також були виявлені численні різнокаліберні залози, вкриті тонким одношаровим кубічним епітелієм з утворенням численних невеличких папілярних структур, просвіти залоз нерівномірно заповнені простатичним секретом різного ступеня густини (рис. 2). Кровоносні судини помірно повнокровні. Висота залозистого епітелію дорзальної частини ПЗ у середньому складала $55,06 \pm 0,65$ мкм. Стромальний компонент у середньому – $52,44 \pm 0,65\%$, паренхіматозний – $47,56 \pm 0,65\%$, а СПІ – $1,10 \pm 0,03$ ум.од.

Мікроскопічна будова ацинусів і стромального компонента в гіперплазованій ПЗ має значну варіабельність, що й визначає наявність декількох морфологічних форм ГПЗ. У змодельованій сульпірид-індукованій гіперплазії ПЗ у щурів відзначалася проста залозиста форма. За літературними даними ця форма ГПЗ є найбільш поширеною [20]. Морфологічно в різних ацинусах гіперплазія характеризувалася розвиненими, округлими, в різній мірі розширеними, а іноді й розгалуженими ацинусами, місцями групувалися в часточкові структури, які були відокремлені помірно розвиненими прошарками строми. У загальній площі ГПЗ відмічалася перевага ацинусів над стромою.

Microscopic examination of biopsy specimens of the ventral part of the PG of the control group I revealed numerous glands of different sizes, round-oval in shape, covered with a thin single-layer cuboidal or cylindrical epithelium with the formation of single small papillary structures; the lumens of the glands are unevenly filled with eosinophilic prostatic secretion, of varying degrees of density (Fig. 1). Blood vessels are moderately full of blood. The height of the glandular epithelium of the ventral part of the PG averaged 67.22 ± 0.53 μm . The stromal component was averaged $57.22 \pm 0.78\%$, the parenchymal component – $42.78 \pm 0.78\%$, and the SPI – 1.34 ± 0.04 a.u.

In the dorsal part of the PG, numerous glands of various sizes were also found, covered with a thin single-layer cuboidal epithelium with the formation of numerous small papillary structures, the lumens of the glands were unevenly filled with prostatic secretion of varying degrees of density (Fig. 2). Blood vessels are moderately full of blood. The height of the glandular epithelium of the dorsal part of the PG was averaged 55.06 ± 0.65 μm . The stromal component was averaged $52.44 \pm 0.65\%$, the parenchymal component – $47.56 \pm 0.65\%$, and the SPI – 1.10 ± 0.03 a.u.

The microscopic structure of acini and stromal component in hyperplasticized prostate is highly variable, which determines the presence of several morphological forms of BPH. In the modeled sulpiride-induced hyperplasia of the PG in rats, a simple glandular form was observed. According to the literature, this form of BPH is the most common [20]. Morphologically, in different acini, hyperplasia was characterized by developed, rounded, varyingly dilated, and sometimes branched acini, sometimes grouped into lobular structures, which were separated by moderately developed stromal layers. In the total area of the BPH, acini prevailed over stroma.

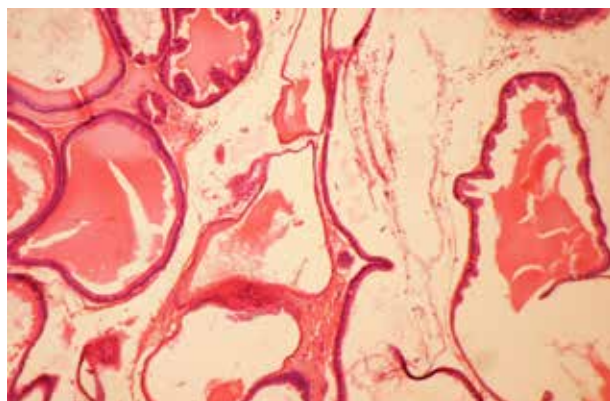


Рис. 1. Вентральна частина ПЗ щура I групи (Різнокаліберні залози, нерівномірне заповнення просвітів залоз секретом різного ступеня густоти, тонкий одношаровий епітелій ($\times 200$). Гематоксилін-еозин)

Fig. 1. The ventral part of the PG of a rat of the I group (Glands of different calibers, uneven filling of gland lumens with secretion of varying degrees of density, thin single-layered epithelium ($\times 200$). Hematoxylin-eosin)

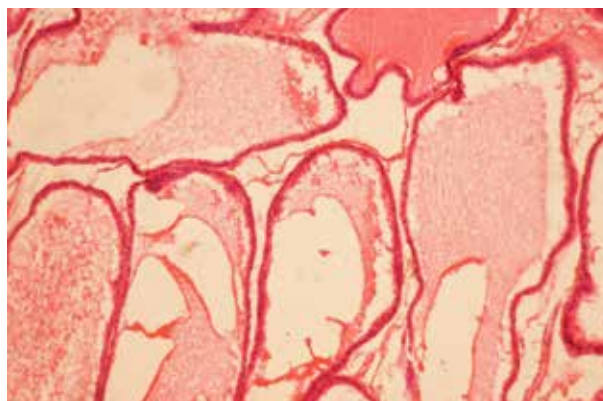


Рис. 2. Дорзальна частина ПЗ щура I групи (Різнокаліберні залози, нерівномірне заповнення просвітів залоз секретом, тонкий одношаровий епітелій ($\times 200$). Гематоксилін-еозин)

Fig. 2. Dorsal part of the PG of a rat of the I group (Glands of different calibers, uneven filling of gland lumens with secretion, thin single-layered epithelium ($\times 200$). Hematoxylin-eosin)

Окремо морфологічно оцінили й проаналізували біоптати тканини вентральної і дорзальної частин ПЗ щурів II групи. Мікроскопічно у вентральній частині виявили численні різнокаліберні залози, вкриті одношаровим кубічним або призматичним епітелієм з утворенням численних папілярних структур різної висоти, просвіти залоз майже не були заповнені простатичним секретом (рис. 3), кровоносні судини були помірно повнокровні. Висота залозистого епітелію в середньому складала $77,06 \pm 0,50$ мкм, стромальний компонент – $45,33 \pm 0,50\%$, паренхіматозний – $54,67 \pm 0,50\%$, а СПІ – $0,83 \pm 0,02$ ум.од.

Separately, biopsies of the tissue of the ventral and dorsal parts of the PG of rats of group II were morphologically evaluated and analyzed. Microscopically, the ventral part revealed numerous glands of different sizes, covered with a single-layer cuboidal or prismatic epithelium with the formation of numerous papillary structures of different heights, the lumens of the glands were almost not filled with prostatic secretion (Fig. 3), blood vessels were moderately full of blood. The height of the glandular epithelium was averaged 77.06 ± 0.50 μm , the stromal component was $45.33 \pm 0.50\%$, the parenchymal component was $54.67 \pm 0.50\%$, and the SPI was 0.83 ± 0.02 a.u.

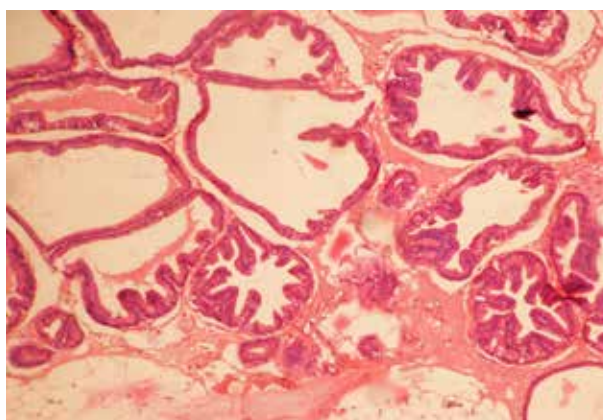


Рис. 3. Вентральна частина ПЗ щура II групи (Папілярні структури різної висоти, просвіти залоз не містять секрету ($\times 200$). Гематоксилін-еозин)

Fig. 3. The ventral part of the PG of a rat of the II group (Papillary structures of different heights, gland lumens do not contain secretions ($\times 200$). Hematoxylin-eosin)

У біоптатах тканини дорзальної частини ПЗ щурів II групи мікроскопічно виявили численні різнокаліберні залози, вкриті одношаровим кубічним або призматичним епітелієм з утворенням численних гіллястих папілярних структур різної висоти (рис. 4), просвіти залоз були нерівномірно заповнені простатичним секретом різного ступеня густини, кровоносні судини були помірно повнокровні. Висота залозистого епіте-

In the biopsies of the tissue of the dorsal part of the PG of rats of group II, microscopically, numerous glands of different sizes were found, covered with a single-layer cuboid or prismatic epithelium with the formation of numerous branched papillary structures of different heights (Fig. 4), the lumens of the glands were unevenly filled with prostatic secretion of varying degrees of density, blood vessels were moderately full of blood. The height of the

лію в середньому складала $73,22 \pm 0,18$ мкм, стромальний компонент – $23,22 \pm 0,22\%$, паренхіматозний – $76,78 \pm 0,22\%$, а СПІ – $0,30 \pm 0,0$ ум.од.

glandular epithelium was averaged $73.22 \pm 0.18 \mu\text{m}$, the stromal component was $23.22 \pm 0.22\%$, the parenchymal component was $76.78 \pm 0.22\%$, and the SPI was 0.30 ± 0.0 a.u.

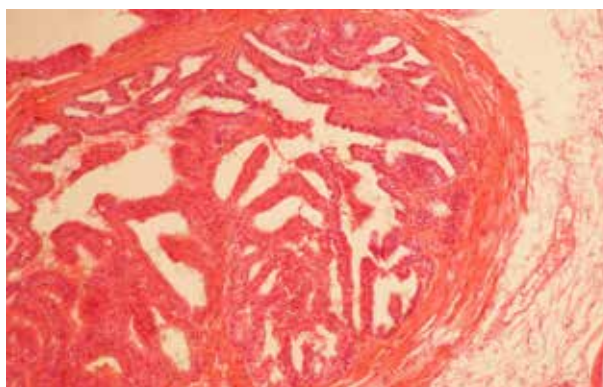


Рис. 4. Дорзальна частина ПЗ щура групи ДГПЗ
(Високі гіллясті папілярні структури в ацинусі залози ($\times 200$). Гематоксилін-еозин)

Fig. 4. Dorsal part of the PG of a rat of the BPH group
(High branched papillary structures in the acinus of the gland ($\times 200$). Hematoxylin-eosin)

Також морфологічно оцінили й проаналізували вентральну і дорзальну частини ПЗ після комбінованого застосування вітаміну D3 і екстракту *Serenoa Repens* у III групі дослідження. Мікроскопічно у вентральній частині ПЗ виявили численні різнокаліберні залози, вкриті тонким одношаровим кубічним або призматичним епітелієм з утворенням поодиноких невеличких папілярних структур (рис. 5); просвіти залоз були нерівномірно заповнені еозинофільним простатичним секретом різного ступеня густини (рис. 6); кровоносні судини були помірно повнокровні. Висота залозистого епітелію в середньому складала $68,2 \pm 0,41$ мкм, стромальний компонент у середньому був – $55,78 \pm 0,57\%$, паренхіматозний – $44,22 \pm 0,57\%$, а СПІ – $1,26 \pm 0,03$ ум.од.

Also, the ventral and dorsal parts of the PG were morphologically evaluated and analyzed after the combined use of vitamin D3 and *Serenoa Repens* extract in group III. Microscopically, the ventral part of the PG revealed numerous glands of different sizes, covered with a thin single-layer cubic or prismatic epithelium with the formation of single small papillary structures (Fig. 5); the lumens of the glands were unevenly filled with eosinophilic prostatic secretion of varying degrees of density (Fig. 6); blood vessels were moderately full of blood. The height of the glandular epithelium averaged $68.2 \pm 0.41 \mu\text{m}$, the stromal component was averaged $55.78 \pm 0.57\%$, the parenchymal component $44.22 \pm 0.57\%$, and the SPI 1.26 ± 0.03 a.u.

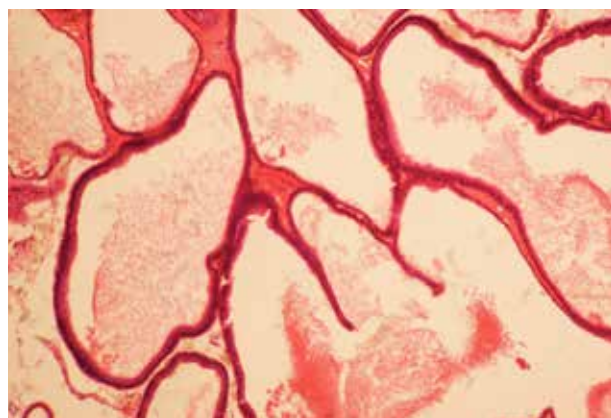


Рис. 5. Вентральна частина ПЗ щура III групи
(Різнокаліберні залози, вкриті тонким одношаровим епітелієм із утворенням поодиноких папілярних структур ($\times 200$). Гематоксилін-еозин)

Fig. 5. The ventral part of the PG of a rat of the III group
(Glands of various sizes, covered with a thin single-layered epithelium with the formation of single papillary structures ($\times 200$). Hematoxylin-eosin)

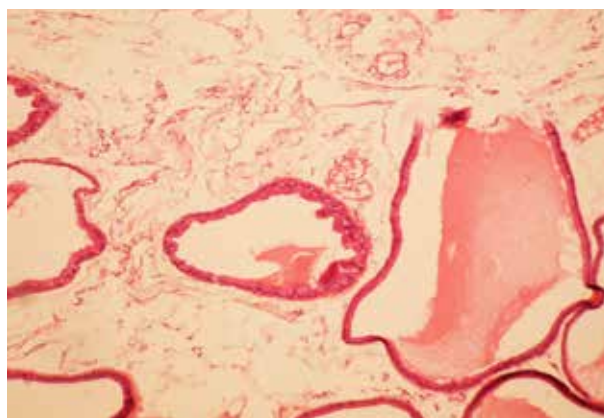


Рис. 6. Вентральна частина ПЗ щура III групи
(Різнокаліберні залози, нерівномірне заповнення просвітів залоз секретом, тонкий одношаровий епітелій ($\times 200$). Гематоксилін-еозин)

Fig. 6. The ventral part of the PG of a rat of the III group
(Glands of different calibers, uneven filling of gland lumens with secretion, thin single-layered epithelium ($\times 200$). Hematoxylin-eosin)

Мікроскопічно в дорзальній частині ПЗ виявили численні різнокаліберні залози, вкриті тонким одношаровим кубічним або призматичним епітелієм з утворенням нечисленних невеличких папілярних структур (рис. 7); просвіти залоз були нерівномірно заповнені простатичним секретом різного ступеня густини; кровоносні судини були помірно повнокровні. Висота залозистого епітелію в середньому складала $57,39 \pm 0,29$ мкм, стромальний компонент у середньому був $50,89 \pm 0,91\%$, паренхіматозний – $50,0 \pm 0,29\%$, а СПІ – $1,0 \pm 0,01$ ум.од.

Результати отриманих морфометричних показників I, II і III груп наведені в табл. 1.

Microscopically, in the dorsal part of the prostate, numerous glands of different sizes were found, covered with a thin single-layer cubic or prismatic epithelium with the formation of numerous small papillary structures (Fig. 7); the lumens of the glands were unevenly filled with prostatic secretion of varying degrees of density; blood vessels were moderately full of blood. The height of the glandular epithelium averaged 57.39 ± 0.29 μm , the stromal component was averaged $50.89 \pm 0.91\%$, the parenchymal component $50.0 \pm 0.29\%$, and the SPI 1.0 ± 0.01 a.u.

The results of the obtained morphometric parameters of groups I, II and III are shown in Table 1.

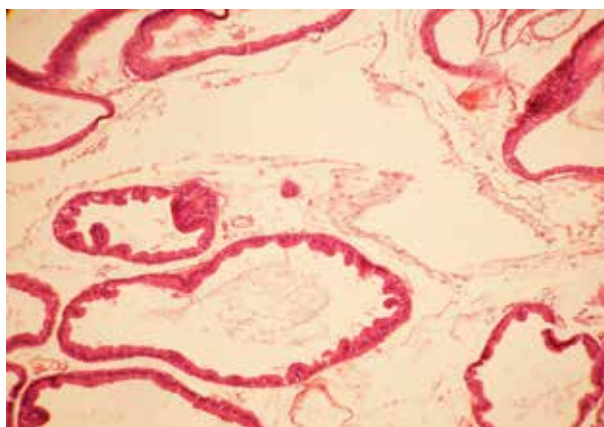


Рис. 7. Дорзальна частина ПЗ щура III групи (Різнокаліберні залози нерівномірно заповнені секретом і вкриті тонким одношаровим епітелієм із невисокими папілярними структурами ($\times 200$). Гематоксилін-еозин)

Fig. 7. Dorsal part of the of the PG of a rat of the III group (Glands of various sizes are unevenly filled with secretion and covered with a thin single-layered epithelium with low papillary structures ($\times 200$). Hematoxylin-eosin)

Таблиця 1. Морфометричні показники гістологічної картини ПЗ щурів після змодельованої ГПЗ та комбінованого застосування вітаміну D3 і екстракту Serenoa Repens ($M \pm m$)

Table.1. Morphometric indices of the histological picture of the rat PG after modeled BPH and combined use of vitamin D3 and Serenoa Repens extract ($M \pm m$)

Показники, одиниці виміру / Indicators, units of measurement	Група тварин / A group of the animals		
	I	II	III
Вентральна частина ПЗ / Ventral part of the PG			
Висота залозистого епітелію, мкм/ Height of the glandular epithelium, μm	$67,22 \pm 0,53$	$77,06 \pm 0,50^*$	$68,20 \pm 0,41^{**}$
Стромальний компонент, %/ Stromal component, %	$57,22 \pm 0,78$	$45,33 \pm 0,50^*$	$55,78 \pm 0,57^{**}$
Паренхіматозний компонент, % / Parenchymal component, %	$42,78 \pm 0,78$	$54,67 \pm 0,50^*$	$44,22 \pm 0,57^{**}$
Стромально-паренхіматозний індекс, ум.од./ Stromal-parenchymal index, arb.unit.	$1,34 \pm 0,04$	$0,83 \pm 0,02^*$	$1,26 \pm 0,03^{**}$
Дорзальна частина ПЗ / Dorsal part of the PG			
Висота залозистого епітелію, мкм/ Height of the glandular epithelium, μm	$55,06 \pm 0,65$	$73,22 \pm 0,18^*$	$57,39 \pm 0,29^{**,*}$
Стромальний компонент, %/ Stromal component, %	$52,44 \pm 0,65$	$23,22 \pm 0,22^*$	$50,89 \pm 0,93^{**,*}$
Паренхіматозний компонент, %/ Parenchymal component, %	$47,56 \pm 0,65$	$76,78 \pm 0,22^*$	$50,00 \pm 0,29^{**,*}$
Стромально-паренхіматозний індекс, ум.од./ Stromal-parenchymal index, arb.unit.	$1,10 \pm 0,03$	$0,30 \pm 0,0^*$	$1,00 \pm 0,01^{**,*}$

Примітки:

- * вірогідні відмінності між показниками щурів I і II групи;
- ** вірогідні відмінності між показниками щурів II і III групи;
- *** вірогідні відмінності між показниками щурів I і III групи; $p < 0,05$.

Notes:

- * probable differences between the indicators of rats of the I and II groups;
- ** probable differences between the indicators of rats of the II and III groups;
- *** probable differences between the indicators of rats of the I and III groups; $p < 0.05$.

При порівнянні морфометричних показників біоптатів тканини вентральної частини ПЗ II та I груп установили, що після змодельованої сульпірид-інду-

When comparing the morphometric parameters of biopsies of the tissue of the ventral part of the PG of groups II and I, it was found that after modeled sulpiride-

кованої ГПЗ статистично вірогідно збільшилася висота одношарового епітелію до $77,06 \pm 0,50$ мкм; зменшилася питома вага стромального компонента до $45,33 \pm 0,50\%$; зросла питома вага паренхіматозного компонента до $54,67 \pm 0,50\%$; та СПІ знизився до $0,83 \pm 0,02$ ум.од ($p < 0,05$). Аналогічну тенденцію виявили і в морфометричних показниках біоптатів тканини дорзальної частини ПЗ у II групі дослідження порівняно з I групою ($p < 0,05$), проте дана тенденція була більш вираженою. Так, відзначалося зменшення питомої ваги стромального компонента у 2,3 разу; а зниження СПІ у 3,6 разу ($p < 0,05$). Отже, статистично вірогідне збільшення висоти одношарового епітелію та зростання питомої ваги паренхіматозного компонента, як вентральної, так і дорзальної частини ПЗ у щурів II групи, свідчить про те, що гіперпролактинемія, яка викликана сульпіридом, стимулює проліферацію епітеліальних клітин та сприяє збільшенню рівня тестостерону, що призводить до гіперплазії ПЗ.

Окрім цього, у щурів II групи зі змодельованою сульпірид-індукованою гіперплазією провели порівняння морфометричних показників дорзальної і вентральної частин ПЗ всередині групи. Так, встановлено, що висота одношарового епітелію в дорзальній частині нижче, чим у вентральній; питома вага стромального компонента зменшена в 1,9 разу; паренхіматозного – навпаки, збільшена в 1,4 разу; а СПІ знижений в 2,8 разу ($p < 0,05$). Таким чином встановлено, що залозистий епітелій дорзальної частини ПЗ є більш чутливим за стромальний компонент до гіперсекреції пролактину, яка виникає під час застосування сульпіриду у щурів 12-місячного віку, про що саме свідчить зниження СПІ в 2,8 разу.

Аналізуючи морфометричні показники біоптатів тканини вентральної частини ПЗ II і III груп встановили, що після комбінованого застосування лікарських засобів статистично вірогідно зменшилася висота епітелію і питома вага паренхіматозного компонента ($p < 0,05$); утім питома вага стромального компонента і СПІ, навпаки, статистично вірогідно збільшилися ($p < 0,05$). Аналогічну тенденцію виявили і в морфометричних показниках біоптатів тканини дорзальної частини ПЗ у III групі дослідження порівняно з показниками II групи. Проте зміни морфологічних показників були більш значущими – статистично вірогідне зменшення в 1,5 разу питомої ваги паренхіматозного компонента ($p < 0,05$); збільшення питомої ваги стромального компонента у 2,2 разу і СПІ у 3,3 разу ($p < 0,05$). Таким чином, зниження висоти епітелію і паренхіматозного компонента може свідчити на користь зниження чоловічого статевого гормону на тлі комбінованого застосування лікарських засобів у щурів з експериментальною патологією.

Порівнянні також морфометричні показники ПЗ у щурів III групи дорзальної та вентральної частин ПЗ всередині групи. Встановили, що висота епітелію у дорзальній частині ПЗ, питома вага стромального компонента і СПІ були статистично вірогідно меншими, ніж у вентральній частині ($p < 0,05$); а питома вага паренхіматозного компонента навпаки, була збільшена ($p < 0,05$). Це свідчить про відмінності морфометричних показників гіперплазованої вен-

induced BPH, the height of the single-layer epithelium increased statistically significantly to 77.06 ± 0.50 μm ; the specific gravity of the stromal component decreased to $45.33 \pm 0.50\%$; the specific gravity of the parenchymal component increased to $54.67 \pm 0.50\%$; and the SPI decreased to 0.83 ± 0.02 a.u., $p < 0.05$. A similar trend was found in the morphometric parameters of biopsy tissue of the dorsal part of the PG in group II compared to group I ($p < 0.05$), but this trend was more pronounced. Thus, there was a decrease in the proportion of the stromal component by 2.3 times; and a decrease in the SPI by 3.6 times, $p < 0.05$. Thus, a statistically significant increase in the height of the single-layer epithelium and an increase in the proportion of the parenchymal component, both ventral and dorsal parts of the PG in rats of group II, indicates that hyperprolactinemia caused by sulpiride stimulates the proliferation of epithelial cells and promotes an increase in testosterone levels, which leads to prostate hyperplasia.

In addition, in rats of group II with modeled sulpiride-induced hyperplasia, the morphometric parameters of the dorsal and ventral parts of the PG were compared within the group. Thus, it was found that the height of the single-layer epithelium in the dorsal part is lower than in the ventral part; the proportion of the stromal component was reduced by 1.9 times; the parenchymal component, on the contrary, increased by 1.4 times; and the SPI was reduced by 2.8 times, $p < 0.05$. Thus, it was found that the glandular epithelium of the dorsal part of the PG is more sensitive than the stromal component to prolactin hypersecretion, which occurs during the use of sulpiride in rats of 12 months of age, as evidenced by a 2.8 times decrease in the SPI.

Analyzing the morphometric parameters of biopsy tissue of the ventral part of the PG of groups II and III, it was found that after the combined use of drugs, the height of the epithelium and the proportion of the parenchymal component statistically significantly decreased, $p < 0.05$; however, the proportion of the stromal component and the SPI, on the contrary, statistically significantly increased, $p < 0.05$. A similar trend was found in the morphometric parameters of biopsy tissue of the dorsal part of the PG in group III compared with group II. However, changes in morphological parameters were more significant – a statistically significant decrease in the proportion of the parenchymal component by 1.5 times ($p < 0.05$); an increase in the proportion of the stromal component by 2.2 times and the SPI by 3.3 times ($p < 0.05$). Thus, a decrease in the height of the epithelium and parenchymal component may indicate a decrease in male sex hormone against the background of combined use of drugs in rats with experimental pathology.

The morphometric parameters of the dorsal and ventral parts of the PG in rats of group III within the group were also analyzed. It was found that the height of the epithelium in the dorsal part of the PG, the proportion of the stromal component and the SPI were statistically significantly lower than in the ventral part, $p < 0.05$; and the proportion of the parenchymal component, on the contrary, was increased, $p < 0.05$. This indicates differences in the morphometric parameters of the hyperplasticized ventral and dorsal parts

тральної і дорзальної частини ПЗ щурів у відповідь на комбіноване застосування лікарських засобів, з кращими морфометричними показниками дорзальної частини.

Не встановлено статистично вірогідної різниці морфометричних показників біоптатів тканини вентральної частини ПЗ щурів III групи дослідження порівняно з I ($p > 0,05$), тобто морфометричні показники після комбінованого застосування лікарських засобів відповідали показникам контрольної групи. Морфометричне дослідження дорзальної частини ПЗ щурів III групи, на відміну від аналогічних показників I групи, виявило статистично вірогідне підвищення висоти епітелію, зниження стромального компонента, підвищення паренхіматозного ($p < 0,05$), але ці зміни були не значні. Таким чином, спостерігається тенденція до покращення морфологічних показників як в вентральній, так і в дорзальній частині ПЗ щурів після комбінованого застосування лікарських засобів корекції, про що свідчить СПІ відповідно $1,26 \pm 0,03$ ум.од. та $1,0 \pm 0,01$ ум.од.

of the PG of rat in response to the combined use of drugs, with better morphometric parameters of the dorsal part.

There was no statistically significant difference in the morphometric parameters of biopsy tissue of the ventral part of the PG of the III group of the study compared to the I group ($p > 0.05$), the morphometric parameters after the combined use of drugs corresponded to those of the control group. Morphometric study of the dorsal part of the PG of rats of group III, in contrast to similar indicators of group I, revealed a statistically significant increase in the height of the epithelium, a decrease in the stromal component, an increase in the parenchymal component ($p < 0.05$), but these changes were not significant. Thus, there is a tendency to improve morphological parameters in both the ventral and dorsal parts of the PG after the combined use of correction drugs, as evidenced by the SPI of 1.26 ± 0.03 a.u. and 1.0 ± 0.01 a.u., respectively.

ВИСНОВКИ

У тканинах вентральної і дорзальної частин ПЗ щурів груп I і II установили, що після змодельованої сульпірид-індукованої ГПЗ статистично вірогідно збільшується висота залозистого епітелію; зменшується питома вага стромального і збільшується питома вага паренхіматозного компонентів; знижується СПІ ($p < 0,05$). Також у щурів II групи залозистий епітелій дорзальної частини ПЗ виявився більш чутливим, порівняно зі строною, до гіперсекреції пролактину, яка виникає під час застосування сульпіриду, що морфологічно підтверджується наявністю значної гіперплазії та зниженням СПІ ($p < 0,05$).

У тканинах вентральної і дорзальної частин ПЗ щурів груп II і III установили, що після комбінованого застосування вітаміну D3+екстракт *Serenoa Repens* вірогідно зменшується висота залозистого епітелію і питома вага паренхіматозного компонента ($p < 0,05$); збільшується питома вага стромального компонента і СПІ ($p < 0,05$). Зміни морфологічних показників були більш значущими в дорзальній частині ПЗ – зменшення питомої ваги паренхіматозного компонента ($p < 0,05$); збільшення питомої ваги стромального компонента і СПІ ($p < 0,05$). Це свідчить про суттєві морфологічні відмінності гіперплазованої вентральної і дорзальної частин ПЗ щурів у відповідь на комбіноване застосування лікарських засобів як у групі III, так і порівняно з групою II (із більш кращим результатом в показниках дорзальної частини ПЗ, $p < 0,05$).

У щурів III групи порівняно з групою контролю не виявили статистично вірогідної різниці між морфометричними показниками вентральних частин ПЗ ($p > 0,05$), а при порівнянні морфометричних показників дорзальних частин ПЗ була виявлена статистично вірогідна різниця ($p < 0,05$), проте незначна. Таким чином, після комбінованого застосування лікарських засобів корекції морфометричні показники як у вентральній, так і дорзальній частині ПЗ щурів III групи вирівнялися та наблизилися до показників групи контролю, $p < 0,05$.

CONCLUSIONS

In the tissues of the ventral and dorsal parts of the PG of rats of groups I and II, it was found that after modeled sulpiride-induced BPH, the height of the glandular epithelium statistically significantly increased; the proportion of stromal and increased proportion of parenchymal components decreased; and the SPI decreased ($p < 0.05$). Also, in group II rats, the glandular epithelium of the dorsal part of the PG was more sensitive, compared to the stroma, to prolactin hypersecretion, which occurs during the use of sulpiride, which is morphologically confirmed by the presence of significant hyperplasia and a decrease in the SPI ($p < 0.05$).

In the tissues of the ventral and dorsal parts of the PG of rats of groups II and III, it was found that after the combined use of vitamin D3+ *Serenoa Repens* extract, the height of the glandular epithelium and the proportion of the parenchymal component significantly decreased ($p < 0.05$); the proportion of the stromal component and the SPI increased ($p < 0.05$). Changes in morphological parameters were more significant in the dorsal part of the PG were a decrease in the proportion of the parenchymal component ($p < 0.05$); an increase in the proportion of the stromal component and SPI ($p < 0.05$). This indicates significant morphological differences in the hyperplasticized ventral and dorsal parts of the PG in response to the combined use of drugs both in group III and in comparison with group II (with a better result in the dorsal part of the PG, $p < 0.05$).

In rats of group III, compared to the control group, no statistically significant difference was found in the morphometric parameters of the ventral parts of the PG ($p > 0.05$). However, when comparing the morphometric parameters of the dorsal parts of the PG, a statistically significant but minor difference was detected ($p < 0.05$). Thus, after the combined use of corrective medications, the morphometric parameters in both the ventral and dorsal parts of the PG in group III rats aligned and approached the values of the control group ($p < 0.05$).

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

REFERENCES

- Inamura S., Terada N. Chronic inflammation in benign prostatic hyperplasia: Pathophysiology and treatment options. *International journal of urology: official journal of the Japanese Urological Association*. 2024. № 31. P. 968–974. DOI: <https://doi.org/10.1111/iju.15518>
- Bobu V., Tanase A., Zota E. Benign prostatic hyperplasia – etiology, clinical features and management. Historical and contemporary aspects. *MJHS Moldovan Journal of Health Sciences*. 2023. № 10(2). P. 40–50. DOI: <https://doi.org/10.52645/MJHS.2023.2.07>
- Phua T.J. The etiology and pathophysiology genesis of benign prostatic hyperplasia and prostate cancer: a new perspective. *Medicines (Basel, Switzerland)*. 2021. № 8(6). 30 p. DOI: <https://doi.org/10.3390/medicines8060030>
- Onoja R.I., Olumuyiwa Shoyinka S.V., Omeke J.N., Tochi Emejuo N., Nkemdilim Ugwoke S. Protective effects of Chromolaena odorata extract on experimental benign prostatic hyperplasia in rats. *Veterinary research forum: an international quarterly journal*. 2023. № 14(2). P. 59–64. DOI: <https://doi.org/10.30466/vrf.2021.537224.3219>
- Boye A., Essien-Baidoo S., Asiamah E.A. Citrus reticulata fruit peel extract ameliorates testosterone-induced benign prostatic hyperplasia-like phenotypes in rats. *International Journal of Plant Based Pharmaceuticals*. 2024. № 4(1). P. 71–78. DOI: <https://doi.org/10.62313/ijpbp.2024.208>
- Leje I.U., Wali U., Yeldu M.H. Effects of Aqueous Fruit Extract of Annona Muricata on Testosterone Propionate Induced Benign Prostate Hyperplasia (BPH) in Male Wistar Rats. *Asian Journal of Research in Biochemistry*. 2024. № 14(4). P. 72–83. DOI: <https://doi.org/10.9734/ajrb/2024v14i4295>
- Kwon Y. Use of saw palmetto (*Serenoa repens*) extract for benign prostatic hyperplasia. *Food Sci Biotechnol*. 2019. № 28(6). P. 1599–1606. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10068-019-00605-9>
- Franco J.V.A., Trivisonno L.F., Sgarbossa N. *Serenoa repens* for the Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms Due to Benign Prostatic Enlargement: An Updated Cochrane Review. *The world journal of men's health*. 2024. № 42(3). P. 518–530. DOI: <https://doi.org/10.5534/wjmh.230222>
- Paulis G., Paulis A., Perletti G. *Serenoa repens* and its effects on male sexual function. A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Archivio italiano di urologia, andrologia*. 2021. № 93(4). P. 475–480. DOI: <https://doi.org/10.4081/aiua.2021.4.475>
- Cito G., Cocci A., Micelli E., Gabutti A., Russo G.I., Coccia M.E., Franco G., Serni S., Carini M., Natali A. Vitamin D and Male Fertility: An Updated Review. *World Journal of Men's Health*. 2020. № 38(2). P. 164–177. DOI: <https://doi.org/10.5534/wjmh.190057>
- Zendeheel A., Ansari M., Khatami F. The effect of vitamin D supplementation on the progression of benign prostatic hyperplasia: A randomized controlled trial. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. 2021. № 40(5). P. 3325–3331. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.11.005>
- Karim D.H. Impact of vitamin D3 Nanoemulsion on spermatogenesis and antioxidant enzymes in Vitamin D deficient induced albino male rats. *Zanco Journal of Pure and Applied Sciences*. 2021. № 1. P. 55–67. DOI: <https://doi.org/10.21271/ZJPAS.33.1.7>
- Korenjeva Ye.M., Bondarenko V.O., Brechka N.M., Smolienko N.P., Bielkina I.O., Kustova S.P., et al. Fertility factors. D-hormone in prevention of reproduction pathologies caused by benign prostatic hyperplasia (literature review). *Problems of Endocrine Pathology*. 2023. № 80. P. 56–65. DOI: <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2023.4.07>
- Про захист тварин від жорстокого поводження. Закон України від 21.02.2006 № 3447-IV, чинна редакція 10.10.2024, діє з 15.11.2024. URL: <https://ips.ligazakon.net/document/T063447?an=306>
- Zaychenko G.V., Ravshanov T.B. Prostate-protective action of combined composition suppositories with indole-3-carbinol and meloxicam on model of sulpiride-induced benign prostate hyperplasia. *Problems of Endocrine Pathology*. 2019. № 67(1). P. 95–103. DOI: <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2019.1.1215>
- Бухтіарова Т.А., Дроговоз С.М., Резніков А.Г. та ін. Експериментальні моделі для вивчення засобів лікування гіперплазії передміхурової залози: [метод. рекомендації]. К.: МОЗ України, ДЦФ, 2003. 24 с.
- Franco J.V., Trivisonno L., Sgarbossa N.J., Alvez G.A., Feiras C., Escobar Liquitay C.M., Jung J.H. *Serenoa repens* for the treatment of lower urinary tract symptoms due to benign prostatic enlargement. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2023. № 6(6). CD001423p. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001423.pub4>
- Saponaro M., Giacomini I., Morandin G., Cocetta V., Ragazzi E., Orso G., et al. *Serenoa repens* and *Urtica dioica* Fixed Combination: In-Vitro Validation of a Therapy for Benign Prostatic Hyperplasia (BPH). *International Journal of Molecular Sciences*. 2020. № 21(23). 9178 p. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21239178>
- Nair A.B., Jacob S. A simple practice guide for dose conversion between animals and human. *Journal of basic and clinical pharmacy*. 2016. № 7(2). P. 27–31. DOI: <https://doi.org/10.4103/0976-0105.177703>
- Inamura S., Terada N. Chronic inflammation in benign prostatic hyperplasia: Pathophysiology and treatment options. *International journal of urology: official journal of the Japanese Urological Association*. 2024;31:968–74. DOI: <https://doi.org/10.1111/iju.15518>
- Bobu V., Tanase A., Zota E. Benign prostatic hyperplasia – etiology, clinical features and management. Historical and contemporary aspects. *MJHS Moldovan Journal of Health Sciences*. 2023;10(2):40–50. DOI: <https://doi.org/10.52645/MJHS.2023.2.07>
- Phua T.J. The etiology and pathophysiology genesis of benign prostatic hyperplasia and prostate cancer: a new perspective. *Medicines (Basel, Switzerland)*. 2021;8(6):30. DOI: <https://doi.org/10.3390/medicines8060030>
- Onoja RI, Olumuyiwa Shoyinka, SV, Omeke JN, Tochi Emejuo N, Nkemdilim Ugwoke S. Protective effects of Chromolaena odorata extract on experimental benign prostatic hyperplasia in rats. *Veterinary research forum: an international quarterly journal*. 2023;14(2):59–64. DOI: <https://doi.org/10.30466/vrf.2021.537224.3219>
- Boye A., Essien-Baidoo S., Asiamah EA. Citrus reticulata fruit peel extract ameliorates testosterone-induced benign prostatic hyperplasia-like phenotypes in rats. *International Journal of Plant Based Pharmaceuticals*. 2024;4(1):71–8. DOI: <https://doi.org/10.62313/ijpbp.2024.208>
- Leje IU, Wali U, Yeldu MH. Effects of Aqueous Fruit Extract of Annona Muricata on Testosterone Propionate Induced Benign Prostate Hyperplasia (BPH) in Male Wistar Rats. *Asian Journal of Research in Biochemistry*. 2024;14(4):72–83. DOI: <https://doi.org/10.9734/ajrb/2024v14i4295>
- Kwon Y. Use of saw palmetto (*Serenoa repens*) extract for benign prostatic hyperplasia. *Food Science and Biotechnology*. 2019;28:1599–606. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10068-019-00605-9>
- Franco JVA., Trivisonno LF, Sgarbossa N. *Serenoa repens* for the Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms Due to Benign Prostatic Enlargement: An Updated Cochrane Review. *The world journal of men's health*. 2024;10:5534/wjmh.230222. Advance online publication. DOI: <https://doi.org/10.5534/wjmh.230222>
- Paulis G, Paulis A, Perletti G. *Serenoa repens* and its effects on male sexual function. A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Archivio italiano di urologia, andrologia*. 2021;93(4):475–80. DOI: <https://doi.org/10.4081/aiua.2021.4.475>
- Cito G, Cocci A, Micelli E, Gabutti A, Russo GI, Coccia ME, Franco G, Serni S, Carini M, Natali A. Vitamin D and Male Fertility: An Updated Review. *World Journal of Men's Health*. 2020;38(2):164–77. DOI: <https://doi.org/10.5534/wjmh.190057>
- Zendeheel A, Ansari M, Khatami F. The effect of vitamin D supplementation on the progression of benign prostatic hyperplasia: A randomized controlled trial. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. 2021;40(5):3325–31. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.11.005>
- Karim DH. Impact of vitamin D3 Nanoemulsion on spermatogenesis and antioxidant enzymes in Vitamin D deficient induced albino male rats. *Zanco Journal of Pure and Applied Sciences*. 2021;1:55–67. DOI: <https://doi.org/10.21271/ZJPAS.33.1.7>
- Korenjeva Ye M, Bondarenko VO, Brechka NM, Smolienko NP, Bielkina IO, Kustova SP, Boiko MO, Karachentsev Yu I. Fertility factors. D-hormone in prevention of reproduction pathologies caused by benign prostatic hyperplasia (literature review). *Problems of Endocrine Pathology*. 2023;80:56–65. DOI: <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2023.4.07>
- On the Protection of Animals from Cruelty. *Law of Ukraine, dated 21.02.2006 No. 3447-IV, current version 10.10.2024, effective from 15.11.2024*. URL: <https://ips.ligazakon.net/document/T063447?an=306>
- Zaychenko GV, Ravshanov TB. Prostate-protective action of combined composition suppositories with indole-3-carbinol and meloxicam on model of sulpiride-induced benign prostate hyperplasia. *Problems of Endocrine Pathology*. 2019;67(1):95–103. DOI: <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2019.1.1215>
- Bukhtiarova TA, Drohovozy SM, Reznikov AH ta in. Eksperymentalni modeli dlia vyvchennia zasobiv likuvannia hiperplazii peredmikhurowoi zalozy: [metod. rekomend.] K.: MOZ Ukrainy, SNF, 2003:24s. (In Ukrainian).
- Franco JV, Trivisonno L, Sgarbossa NJ, Alvez GA, Feiras C, Escobar Liquitay CM, Jung JH. *Serenoa repens* for the treatment of lower urinary tract symptoms due to benign prostatic enlargement. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2023;6(6):CD001423. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001423.pub4>
- Saponaro M, Giacomini I, Morandin G, Cocetta V, Ragazzi E, Orso G, Carnevali I, Berretta M, Mancini M, Pagano F, Montopoli M. *Serenoa repens* and *Urtica dioica* Fixed Combination: In-Vitro Validation of a Therapy for Benign Prostatic Hyperplasia (BPH). *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(23):9178. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21239178>
- Nair AB, Jacob S. A simple practice guide for dose conversion between animals and human. *Journal of basic and clinical pharmacy*. 2016;7(2):27–31. DOI: <https://doi.org/10.4103/0976-0105.177703>

20. Berk B., Acosta A., Hernandez J., Dey T., Kathrins M. Does benign prostate hyperplasia histopathological variation impact disease-specific clinical outcomes after transurethral resection? *Pathology International*. 2023. № 73(4). P. 159–166. DOI: <https://doi.org/10.1111/pin.13312>

20. Berk B., Acosta A., Hernandez J., Dey T., Kathrins M. Does benign prostate hyperplasia histopathological variation impact disease-specific clinical outcomes after transurethral resection? *Pathology International*. 2023;73(4):159–66. DOI: <https://doi.org/10.1111/pin.13312>

Перспективи подальших досліджень

Потрібне подальше експериментальне дослідження механізмів морфологічних змін при гіперплазії передміхурової залози, зокрема впливу комбінованої терапії на молекулярному та клітинному рівнях, що дозволить удосконалити підходи до медикаментозної корекції.

Prospects for further research

Further experimental research is needed to investigate the mechanisms of morphological changes in prostatic hyperplasia, particularly the effects of combined therapy at the molecular and cellular levels, which will allow for the improvement of pharmacological correction approaches.

Конфлікт інтересів

Автори рукопису свідомо засвідчують відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів щодо результатів цієї роботи з фармацевтичними компаніями, виробниками біомедичних пристроїв, іншими організаціями, чиї продукти, послуги, фінансова підтримка можуть бути пов'язані з предметом наданих матеріалів.

Conflict of interest

The authors of the manuscript are aware of actual or resulting conflicts of interest regarding this work with pharmaceutical companies, manufacturers of biomedical devices, and other organizations whose products, services, and financial support may be related to the subject of the submitted materials.

Інформація про фінансування

Дослідження є частиною науково-дослідної роботи Державної установи «Інститут проблем ендокринної патології імені В.Я. Данилевського Національної академії медичних наук України» сумісно з Харківським національним університетом імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України «Визначення ролі D-гормону у профілактиці доброякісної гіперплазії передміхурової залози та обґрунтування методів корекції обумовлених нею репродуктопатій», номер державної реєстрації 0122U200369; термін виконання: 2023–2025 рр. Керівник – головний науковий співробітник відділу клінічної ендокринології, провідний науковий співробітник відділу експериментальної ендокринології Державної установи «Інститут проблем ендокринної патології імені В.Я. Данилевського Національної академії медичних наук України», доктор медичних наук, професор. В.О. Бондаренко.

Funding information

The study is part of the research work of the State Institution «V.Ya. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» jointly with V.N. Karazin Kharkiv National University of Ministry of Education and Science of Ukraine «Determination of the role of D-hormone in the prevention of benign prostatic hyperplasia and substantiation of methods of correction of reproductive pathologies caused by it», state registration number 0122U200369; deadline: 2023–2025. Chief – Researcher of the Department of Clinical Endocrinology, Leading Researcher of the Department of Experimental Endocrinology of the State Institution «V.Ya. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Doctor of Medical Sciences, Professor V.O. Bondarenko.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Ткаченко Наталія Олександрівна – кандидат медичних наук, доцент кафедри загальної та клінічної патології медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: nataly.tkachenko2020@gmail.com
моб.: +38 (068) 879-93-19

Внесок автора: аналіз отриманих даних та їх статистична обробка, написання тексту статті.

Проценко Олена Сергіївна – доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри загальної та клінічної патології медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: pathology@karazin.ua
моб.: +38 (050) 608-05-96

Внесок автора: морфометричні дослідження, формулювання висновків.

Ремньова Наталія Олексіївна – кандидат медичних наук, доцент кафедри загальної та клінічної патології медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: remnyova.natalia@gmail.com
моб.: +38 (057) 707-56-25

Внесок автора: проведення патоморфологічних досліджень, написання тексту статті.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Tkachenko Nataliia Olexandrivna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of General and Clinical Pathology of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: nataly.tkachenko2020@gmail.com
mob.: +38 (068) 879-93-19

Author's contribution: statistical analysis, writing the text of the article.

Protsenko Olena Sergiivna – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of General and Clinical Pathology of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: pathology@karazin.ua
mob.: +38 (050) 608-05-96

Author's contribution: morphometric studies, formulation of conclusions.

Remnyova Natalia Oleksiivna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of General and Clinical Pathology of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: remnyova.natalia@gmail.com
mob.: +38 (057) 707-56-25

Author's contribution: pathomorphological studies, writing the text of the article.

Чумак Любов Ігорівна – кандидат медичних наук, доцент кафедри загальної та клінічної патології медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: chumak@karazin.ua
моб.: +38 (057) 707-56-25

Внесок автора: проведення безпосередньо експерименту, аналіз літературних джерел.

Смоленко Наталія Павлівна – кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник відділу експериментальної ендокринології Державної установи «Інститут проблем ендокринної патології імені В.Я. Данилевського Національної академії медичних наук України»; вул. Алчевських, буд. 10, м. Харків, Україна, 61002;
e-mail: smtaska@ukr.net
моб.: +38 (057) 707-56-25

Внесок автора: проведення безпосередньо експерименту, аналіз літературних джерел.

Бєлкіна Інна Олегівна – кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник відділу експериментальної ендокринології Державної установи «Інститут проблем ендокринної патології імені В.Я. Данилевського Національної академії медичних наук України»; вул. Алчевських, буд. 10, м. Харків, Україна, 61002;
e-mail: inna_bel@i.ua
моб.: +38 (057) 707-56-25

Внесок автора: проведення безпосередньо експерименту, аналіз літературних джерел.

Мараховський Ігор Олегович – кандидат біологічних наук, науковий співробітник відділу експериментальної ендокринології Державної установи «Інститут проблем ендокринної патології імені В.Я. Данилевського Національної академії медичних наук України»; вул. Алчевських, буд. 10, м. Харків, Україна, 61002;
e-mail: ihor1marahovskiy@gmail.com
моб.: +38 (057) 707-56-25

Внесок автора: проведення безпосередньо експерименту, аналіз літературних джерел.

Коренєва Євгенія Михайлівна – кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник, завідувачка відділу експериментальної ендокринології Державної установи «Інститут проблем ендокринної патології імені В.Я. Данилевського Національної академії медичних наук України»; вул. Алчевських, буд. 10, м. Харків, Україна, 61002;
e-mail: eugenia_koreneva@i.ua
моб.: +38 (057) 707-56-25

Внесок автора: аналіз літературних джерел, формування мети, методів дослідження, проведення безпосередньо експерименту, формування висновків дослідження.

Бондаренко Володимир Олександрович – доктор медичних наук, професор, провідний науковий співробітник відділу експериментальної ендокринології Державної установи «Інститут проблем ендокринної патології імені В.Я. Данилевського Національної академії медичних наук України»; вул. Алчевських, буд. 10, м. Харків, Україна, 61002;
e-mail: vladimir.bondarenko200852@gmail.com
моб.: +38 (057) 707-56-25

Внесок автора: аналіз літературних джерел, формулювання мети, методів дослідження, формування висновків дослідження.

Chumak Lubov Igorivna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of General and Clinical Pathology of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: chumak@karazin.ua
моб.: +38 (057) 707-56-25

Author's contribution: conducting an experiment, analysis of literary sources.

Smolienko Nataliia Pavlivna – Candidate of Biological Sciences, Senior researcher of the Department of Experimental Endocrinology of the State Institution «V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 10 Alchevskikh Str., Kharkiv, Ukraine, 61002;
e-mail: smtaska@ukr.net
моб.: +38 (095) 332-35-84

Author's contribution: conducting an experiment, analysis of literary sources.

Bielkina Inna Olegovna – Candidate of Biological Sciences, Senior researcher of the Department of Experimental Endocrinology of the State Institution «V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 10 Alchevskikh Str., Kharkiv, Ukraine, 61002;
e-mail: inna_bel@i.ua
моб.: +38 (095) 332-35-84

Author's contribution: conducting an experiment, analysis of literary sources.

Marakhovskiy Ihor Olegovich – Candidate of Biological Sciences, Researcher of Experimental Endocrinology of the State Institution «V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 10 Alchevskikh Str., Kharkiv, Ukraine, 61002;
e-mail: ihor1marahovskiy@gmail.com
моб.: +38 (095) 332-35-84

Author's contribution: conducting an experiment, analysis of literary sources.

Korenjeva Yevheniia Mihailivna – Candidate of Biological Sciences, Senior researcher, Head of the Department of Experimental Endocrinology of the State Institution «V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 10 Alchevskikh Str., Kharkiv, Ukraine, 61002;
e-mail: eugenia_koreneva@i.ua
моб.: +38 (095) 332-35-84

Author's contribution: analysis of literary sources, formation of the goal, research methods, conducting an experiment directly, formation of research conclusions.

Bondarenko Volodymyr Olexandrovich – Doctor of Medical Sciences, Professor, Leading researcher of the Department of Experimental Endocrinology of the State Institution «V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 10 Alchevskikh Str., Kharkiv, Ukraine, 61002;
e-mail: vladimir.bondarenko200852@gmail.com
моб.: +38 (095) 332-35-84

Author's contribution: analysis of literary sources, formation of the goal, research methods, formation of research conclusions.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
06.11.2024

Отримано після рецензування
Received after review
31.01.2025

Прийнято до друку
Accepted for printing
23.02.2025

Опубліковано
Published
28.02.2025

DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-52-03>
УДК: 618.14-002.28



Розробка моделі прогнозування рецидиву та прогресування гормонорезистентної форми гіперплазії ендометрія у жінок репродуктивного віку

Хасхачих Д.А., <http://orcid.org/0000-0001-5097-6667>, e-mail: docdhas@gmail.com

Дніпровський державний медичний університет
Міністерства охорони здоров'я України, Дніпро, Україна

Development of a model for prediction of relaxation and progression of hormone-resistant form of endometrial hyperplasia in women of reproductive age

Khaskhachykh D.A., <http://orcid.org/0000-0001-5097-6667>, e-mail: docdhas@gmail.com

Dnipro State Medical University
of the Ministry of Health of Ukraine, Dnipro, Ukraine

Ключові слова:

гіперплазія ендометрія, гормонорезистентність, прогестина терапія, прогнозування рецидивів, прогресування, клінічні фактори ризику, імуногістохімічні маркери, модель прогнозування, ефективність лікування, індивідуалізація терапії.

Для кореспонденції:

Хасхачих Дмитро Анатолійович
Дніпровський державний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України, кафедра акушерства та гінекології;
вул. Володимира Вернадського, буд. 9, м. Дніпро, Україна, 49044;
e-mail: docdhas@gmail.com

© Хасхачих Д.А., 2025

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Тема дослідження зумовлена високою поширеністю гіперплазії ендометрія (ГЕ) серед жінок репродуктивного віку, що часто призводить до рецидивів і ускладнює лікування. Розробка ефективних методів прогнозування дозволяє підвищити якість терапії та запобігти прогресуванню патології.

Мета роботи – аналіз факторів, що впливають на ефективність прогестинової терапії у жінок із ГЕ без атипії, та розробка моделі прогнозування ризику резистентності і рецидивів. Особливий акцент зроблено на оцінці взаємозв'язку між клінічними показниками, імуногістохімічними маркерами та результатами лікування, що дозволяє створити підґрунтя для індивідуалізації підходів до терапії.

Матеріали і методи. Дослідження спрямоване на розробку моделі прогнозування рецидиву або прогресування гормонорезистентної форми гіперплазії ендометрія у жінок репродуктивного віку. В основу роботи покладено аналіз клінічних, анамnestичних та імуногістохімічних даних пацієнток, які отримували терапію прогестинами. Всього в дослідження було включено 495 пацієнток з аномальними матковими кровотечами (АМК) з морфологічно верифікованими патологічними результатами, що підтверджують наявність гіперплазії ендометрія (ГЕ) та нормальним ендометрієм. В дослідній групі (346 випадків) діагностовано ГЕ без атипії гормональночутливої форми (169 випадок) та гормонорезистентною формою ГЕ (48 випадків). Контрольну групу (149 випадків) склали жінки з секреторними змінами ендометрія. Для побудови моделі дані було поділено на досліджувану (70%) та валідаційну (30%) групи.

У роботі використано методи статистичного аналізу: тест Шапіро–Вілка для перевірки нормальності розподілу даних, односторонній ANOVA для порівняння кількох груп, критерій Крускала–Уолліса для ненормальних даних, тест Бонферроні та інші. Для категоріальних змінних застосовано хі-квадрат Пірсона або точний критерій Фішера. Імуногістохімічний аналіз включав оцінку експресії маркерів Ki-67, Caspase 3, Bcl-2, VEGF, eNOS та інших, зокрема їх змін до та після терапії прогестинами.

Результати та їх обговорення. Виявлено значуще зниження проліферативної активності клітин ендометрія (Ki-67 зменшився з 22,6% до 8,1%; $p < 0,05$) та зростання маркерів апоптозу (Caspase 3 збільшився з 183,6 до 234,3; $p < 0,05$). Зниження експресії антиапоптичного маркера Bcl-2 (з 122,9 до 36,2; $p < 0,05$) свідчить про зменшення клітинної резистентності до апоптозу. Аналіз ангіогенезу показав зменшення VEGF (з 48,7 до 21,7; $p < 0,05$) та eNOS (з 19,8 до 7,4; $p < 0,05$), що свідчить про зниження васкуляризації патологічного ендометрія. Індекс маси тіла (ІМТ) >30 кг/м², наявність метаболічного синдрому та рецидиви патології в анамнезі визначено як основні клінічні фактори ризику неефективності терапії. Розроблена модель прогнозування рецидивів базується на ключових змінних: клітинних маркерах (Ki-67, Caspase 3, Bcl-2, VEGF), клінічних характеристиках (ІМТ, метаболічний синдром, рецидиви) та морфологічних параметрах (товщина ендометрія >15 мм). Запропонована модель дозволяє оцінити ймовірність ефективності терапії прогестинами та ризик рецидиву.

Висновки. Ефективність терапії прогестинами визначається зменшенням проліферативної активності клітин, активацією апоптозу та пригніченням ангиогенезу. Пацієнтки з високим ІМТ, метаболічними порушеннями та наявністю рецидивів у анамнезі мають вищий ризик неефективності лікування. Модель прогнозування дозволяє індивідуалізувати підходи до лікування, підвищуючи його ефективність та знижуючи ймовірність рецидивів.

Практичне значення дослідження полягає у використанні моделі для раннього виявлення ризиків та корекції терапії, що сприяє покращенню результатів лікування жінок із ГЕ у репродуктивному віці.

Для цитування:

Хасхачих Д.А. Розробка моделі прогнозування рецидиву та прогресування гормонорезистентної форми гіперплазії ендометрія у жінок репродуктивного віку. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина*. 2025. Т. 33. № 1(52). С. 33–47. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-52-03>

Key words:

endometrial hyperplasia, hormone resistance, progestin therapy, recurrence prediction, progression, clinical risk factors, immunohistochemical markers, predictive model, treatment effectiveness, individualized therapy.

For correspondence:

Khaskhachykh Dmytro Anatoliyovych
Dnipro State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Department of Obstetrics and Gynecology;
9 Volodimira Vernadskoho Str., Dnipro, Ukraine, 49044;
e-mail: docdhas@gmail.com

© *Khaskhachykh D.A.*, 2025

ABSTRACT

Background. is determined by the high prevalence of endometrial hyperplasia (EH) among women of reproductive age, which often leads to recurrences and complicates treatment. The development of effective prediction methods improves the quality of therapy and prevents disease progression.

Purpose – analyze the factors influencing the effectiveness of progestin therapy in women with non-atypical EH and to develop a model for predicting the risk of resistance and recurrence. A particular emphasis is placed on evaluating the relationship between clinical indicators, immunohistochemical markers, and treatment outcomes, which provides a foundation for the individualization of therapeutic approaches.

Materials and Methods. The study is aimed at developing a model for predicting recurrence or progression of hormone-resistant endometrial hyperplasia in women of reproductive age. The work is based on the analysis of clinical, anamnestic and immunohistochemical data of patients receiving progestin therapy. A total of 495 patients with abnormal uterine bleeding (AUB) with morphologically verified pathological results confirming the presence of endometrial hyperplasia (HE) and normal endometrium were included in the study. In the study group (346 cases), GE without atypia of the hormone-sensitive form (169 cases) and hormone-resistant form of GE (48 cases) were diagnosed. The control group (149 cases) consisted of women with secretory changes of the endometrium. To build the model, the data were divided into the study (70%) and validation (30%) groups.

Statistical analysis methods used in the study included the Shapiro–Wilk test to check data distribution normality, one-way ANOVA for group comparisons, the Kruskal–Wallis test for non-normal data, Bonferroni correction, and others. For categorical variables, Pearson's chi-square test or Fisher's exact test was applied. Immunohistochemical analysis assessed the expression of markers such as Ki-67, Caspase 3, Bcl-2, VEGF, eNOS, and others, including their changes before and after progestin therapy.

Results. A significant reduction in endometrial cell proliferative activity was observed (Ki-67 decreased from 22,6% to 8,1%; $p < 0,05$), along with an increase in apoptosis markers (Caspase 3 increased from 183,6 to 234,3; $p < 0,05$). A decrease in the expression of the anti-apoptotic marker Bcl-2 (from 122,9 to 36,2; $p < 0,05$) indicated reduced cellular resistance to apoptosis. Angiogenesis analysis demonstrated a reduction in VEGF (from 48,7 to 21,7; $p < 0,05$) and eNOS (from 19,8 to 7,4; $p < 0,05$), suggesting decreased vascularization of the pathological endometrium. Body mass index (BMI) >30 kg/m², the presence of metabolic syndrome, and a history of recurrences were identified as key clinical risk factors for therapy failure.

The developed recurrence prediction model is based on key variables: cellular markers (Ki-67, Caspase 3, Bcl-2, VEGF), clinical characteristics (BMI, metabolic syndrome, recurrences), and morphological parameters (endometrial thickness >15 mm). This model enables the assessment of the probability of progestin therapy effectiveness and the risk of recurrence.

Conclusions. The effectiveness of progestin therapy is determined by reduced cellular proliferative activity, activation of apoptosis, and inhibition of angiogenesis. Patients with high BMI, metabolic disorders, and a history of recurrences have a higher risk of treatment failure. The prediction model allows for the individualization of therapeutic approaches, enhancing treatment effectiveness and reducing the likelihood of recurrence.

Practical Significance. The practical significance of this study lies in the application of the model for early risk detection and therapy adjustment, contributing to improved treatment outcomes for women with EH of reproductive age.

For citation:

Khaskhachykh DA. Development of a model for prediction of relaxation and progression of hormone-resistant form of endometrial hyperplasia in women of reproductive age. *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine*. 2025;33(1(52)):33–47. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-52-03>

ВСТУП

Гіперплазія ендометрія (ГЕ) без атипії є поширеним гінекологічним станом серед жінок репродуктивного віку, який часто ускладнюється рецидивами після лікування [1–4]. Основним методом терапії є застосування прогестинів, проте у значної частини пацієнток розвивається резистентність до гормонального лікування, що значно знижує ефективність терапії [4–6]. Це створює актуальну проблему для сучасної медицини, адже відсутність належного контролю може призводити до прогресування патології, зокрема розвитку атипичних форм та злоякісних змін ендометрія.

Одним із ключових завдань у лікуванні ГЕ є прогнозування ризику резистентності до прогестинів та можливості рецидиву. Такий підхід дозволяє своєчасно адаптувати терапевтичну стратегію, знижуючи частоту ускладнень та покращуючи результати лікування. Проте, попри значний обсяг досліджень у цій сфері, донині залишається недостатньо даних щодо факторів, які впливають на розвиток резистентності до терапії та рецидивів [2–4].

У цьому контексті особливий інтерес становлять імуногістохімічні маркери, такі як Ki-67, Caspase 3, Bcl-2 та VEGF, які відображають активність проліферативних процесів, апоптозу та ангиогенезу [2–4, 7–9]. Їх динаміка до і після терапії може слугувати прогностичним інструментом для оцінки ефективності лікування. Також важливе значення мають клінічні фактори ризику, зокрема індекс маси тіла (ІМТ), метаболічний синдром та наявність рецидивів у анамнезі, які часто асоціюються з гіршими результатами терапії [10–12].

Мета роботи – аналіз факторів, що впливають на ефективність прогестинової терапії у жінок із ГЕ без атипії (НГЕ), та розробка моделі прогнозування ризику резистентності і рецидивів. Особливий акцент зроблено на оцінці взаємозв'язку між клінічними показниками, імуногістохімічними маркерами та результатами лікування, що дозволяє створити підґрунтя для індивідуалізації підходів до терапії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дизайн дослідження та всі діагностично-лікувальні методики використані в дослідженні, були схвалені комісією з питань біомедициної етики Дніпровського державного медичного університету (Протокол № 1 від 16.01.2017 р.) та введені згідно з письмовою згодою учасників і відповідно до принципів біоетики, викладених у Гельсінській декларації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людей» та «Загальній декларації про біоетику та права людини (ЮНЕСКО)».

Всього в дослідження було включено 495 пацієнток з аномальними матковими кровотечами (АМК) з морфологічно верифікованими патологічними результатами, що підтверджують наявність ГЕ, та нор-

INTRODUCTION

Endometrial hyperplasia (EH) without atypia is a common gynecological condition among women of reproductive age, often complicated by relapses after treatment [1–4]. The primary treatment method is the use of progestins; however, a significant proportion of patients develop resistance to hormonal therapy, significantly reducing treatment effectiveness [4–6]. This presents a major challenge for modern medicine, as inadequate control may lead to disease progression, including the development of atypical forms and malignant endometrial changes.

One of the key challenges in EH treatment is predicting the risk of progestin resistance and recurrence. Such an approach allows for timely adaptation of therapeutic strategies, reducing complication rates and improving treatment outcomes. However, despite the large volume of research in this field, data remain insufficient regarding the factors influencing the development of resistance to therapy and recurrence [2–4].

In this context, particular interest lies in immunohistochemical markers such as Ki-67, Caspase 3, Bcl-2, and VEGF, which reflect proliferative activity, apoptosis, and angiogenesis processes [2–4, 7–9]. Their dynamics before and after therapy can serve as predictive tools for assessing treatment effectiveness. Additionally, clinical risk factors, including body mass index (BMI), metabolic syndrome, and a history of relapses, are of significant importance, as they are often associated with poorer treatment outcomes [10–12].

Objective – of this study is to analyze the factors influencing the effectiveness of progestin therapy in women with endometrial hyperplasia without atypia (NEH) and to develop a model for predicting the risk of resistance and recurrence. Special emphasis is placed on assessing the relationship between clinical indicators, immunohistochemical markers, and treatment outcomes, which provides a foundation for individualized therapeutic approaches.

MATERIALS AND METHODS

The study design and all diagnostic and treatment methodologies used were approved by the Biomedical Ethics Committee of Dnipro State Medical University (Protocol № 1 dated January 16, 2017) and conducted in accordance with the written consent of participants and the ethical principles outlined in the Helsinki Declaration («Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects») and the «Universal Declaration on Bioethics and Human Rights (UNESCO)».

The total of 495 patients with abnormal uterine bleeding (AUB) and morphologically verified pathological findings confirming the presence of EH and normal endometrium were included in the study. The study group

мальним ендометрієм. В дослідній групі (346 осіб) діагностовано ГЕ без атиpii гормональночутливої форми (169 осіб) та гормонорезистентною формою ГЕ (48 осіб). Контрольну групу (149 осіб) склали жінки з секреторними змінами ендометрія. Не спостерігалося різниці в демографічних і клінічних характеристиках між досліджуваними когортами та когортою валідації ($p > 0,05$) (табл. 1).

(346 cases) consisted of women diagnosed with hormone-sensitive EH without atypia (169 cases) and hormone-resistant EH (48 cases). The control group (149 cases) included women with secretory endometrial changes. There were no significant differences in demographic and clinical characteristics between the study cohorts and the validation cohort ($p > 0.05$) (Table 1).

Таблиця 1. Анамнестичні та клінічні характеристики пацієнтів у когорті дослідження та валідації
Table 1. Anamnestic and clinical characteristics of patients in the study and validation cohorts

Характеристика / Characteristic	Досліджувана група Characteristic n = 346	Група перевірки Verification Group n = 149	F / H χ^2	P значення P meaning
Данні анамнезу / Anamnesis data				
Вік (роки) / Age(s)	33,35 ± 4,26	33,02 ± 4,33	0,628	0,429
П (час) / P (time)			10,499	0,779
0	154 (44,5%)	70 (47,0%)		
1	86 (24,9%)	38 (25,5%)		
≥ 2	106 (30,6%)	41 (27,5%)		
Пологи в анамнезі / History of childbirth			0,026	0,873
0	204 (59,0%)	89 (59,7%)		
≥ 1	142 (41,0%)	60 (40,3%)		
ІМТ (кг/м ²) / BMI (kg/m ²)	25,67 ± 5,49	25,96 ± 5,65	0,293	0,589
Супутні захворювання/ Concomitant diseases				
Гіпертонія / Hypertension	17 (4,9%)	9 (6,0%)	0,266	0,606
Цукровий діабет II типу / Type II diabetes mellitus	13 (3,8%)	9 (6,0%)	1,278	0,258
Інсулінорезистентність / Insulin resistance	50 (14,5%)	22 (14,8%)	0,008	0,928
СПКЯ / PCOS	109 (31,5%)	52 (34,9%)	0,547	0,459
Безпліддя / Infertility	79 (22,8%)	38 (25,5%)	0,412	0,521
Анемія / Anemia	59 (17,1%)	21 (14,1%)	0,673	0,412
Менструальний анамнез / enstrual history				
Регулярність менструального циклу / Regularity of the menstrual cycle			0,044	0,834
Так / Yes	224 (64,7%)	95 (63,8%)		
Немає / N/a	122 (35,3%)	54 (36,2%)		
Менструальний цикл / Menstrual cycle			0,333	0,564
21–35 днів / 21–35 days	239 (69,1%)	99 (66,4%)		
> 35 днів / 35 days	107 (30,9%)	50 (33,6%)		
Менструація / Menstruation			0,017	0,898
3–7 днів / 3–7 days	291 (84,1%)	126 (84,6%)		
> 7 днів / 7 days	55 (15,9%)	23 (15,4%)		
Менструальний обсяг крововтрати / Menstrual volume of blood loss			0,055	0,973
5–80 мл / 5–80 mL	323 (93,4%)	139 (93,3%)		
< 5 мл / < 5 ml	6 (1,7%)	3 (2,0%)		
> 80 мл / > 80 ml	17 (4,9%)	7 (4,7%)		
Опис кровотечі / Description of bleeding			0,538	0,764
Без кровотечі / No bleeding	54 (15,6%)	25 (16,8%)		
Інші АМК / Others AUB	104 (30,1%)	40 (26,8%)		
Нерегулярні менструації / Irregular menstruation	188 (54,3%)	84 (56,4%)		
Тривалість АМК (міс.) / Duration of AUB (months)	12 (2–60)	12 (2–48)	26,436	0,657
Трансвагінальне УЗД / Transvaginal ultrasound				
Товщина смуги ендометрія (мм) / Endometrial band thickness (mm)	12,21 ± 6,38	12,71 ± 8,17	0,534	0,465
Ендометріальна маса / Endometrial mass	145 (41,9%)	63 (42,3%)	0,006	0,938
Діагностика патології* / Diagnosis of pathology*			2,42	0,304
Нормальний ендометрій / Normal endometrium	129 (37,3%)	61 (40,9%)		
Гормонально чутлива форма ГЕ / Hormonally sensitive form of GE	169 (48,8%)	62 (41,7%)		
Гормональнорезистентна форма ГЕ / Hormone-resistant form of GE	48 (13,9%)	26 (17,4%)		

З метою визначення найбільш інформативних імуногістохімічних маркерів використали дослідження: ER, PGR, Ki-67, CyclinD1, BAX, Caspasa 3, Bcl-2, VEGF, eNOS, COX 2, β -catenin, E-cadherin (табл. 2), які б можна було використовувати для прогнозування рецидиву НГЕ у жінок репродуктивного віку, та які мають найбільший кореляційний зв'язок з прогнозуванням ефективності застосування прогестинів.

To determine the most informative immunohistochemical markers, the following were analyzed: ER, PGR, Ki-67, Cyclin D1, BAX, Caspase 3, Bcl-2, VEGF, eNOS, COX-2, β -catenin, E-cadherin (Table 2), which could be used for predicting EH recurrence in reproductive-aged women and had the strongest correlation with predicting the effectiveness of progestin therapy.

Таблиця 2. Експресія клітинних антигенів до і після лікування гестагенами НГЕ (% , H-score $M \pm m$)
Table 2. Expression of cellular antigens before and after progestin treatment of NEH (% , H-score $M \pm m$)

Маркери Markers	Показник Indicator	НГЕ n=217		
		До лікування / Before treatment	Після лікування / After treatment	p/ R
ER	H-score	180,0 $\pm$ 8,3	171,4 $\pm$ 12,3	p>0,05
PGR	H-score	194,1 $\pm$ 4,1	187,3 $\pm$ 11,7	p>0,05
Ki-67	% позитивних клітин % positive cells	22,6 $\pm$ 1,2	8,1 $\pm$ 0,2	p<0,05
CyclinD1	% негативних клітин % of negative cells	49,2%	6,3%	p<0,05
BAX	H-score	49,2 $\pm$ 2,1	12,5 $\pm$ 0,6	p<0,05
Caspasa 3	H-score	183,6 $\pm$ 8,3	234,3 $\pm$ 17,9	p<0,05
Bcl-2	H-score	122,9 $\pm$ 8,8	36,2 $\pm$ 2,3	p<0,05
VEGF	H-score	48,7 $\pm$ 2,8	21,7 $\pm$ 1,2	p<0,05
eNOS	H-score	19,8 $\pm$ 1,9	7,4 $\pm$ 0,3	p<0,05
COX 2	H-score	92,5 $\pm$ 11,2	63,2 $\pm$ 4,1	p<0,05
b-catenin	H-score	92,3 $\pm$ 4,2	131,5 $\pm$ 6,7	p<0,05
E-cadherin	H-score	9,6 $\pm$ 0,6	12,4 $\pm$ 0,9	p>0,05
COX-2	H-score	68,2 $\pm$ 3,3	111,4 $\pm$ 8,3	P<0,05

Була побудована кореляційна матриця взаємозв'язків і впливу цих маркерів на прогнозування ефективності терапії ГЕ з використанням прогестинів у програмі з вільним кодом доступу Python 3.13 (<https://www.python.org/downloads/release/python-3130>). Пацієнти були випадковим чином розподілені на досліджувану групу і групу перевірки (як модель для перевірки гіпотези) у співвідношенні 7:3. Дані аналізували за допомогою тесту Шапіро–Вілکا, а дані, що відповідають нормальному розподілу, виражали як середнє $\pm$ стандартне відхилення ($x \pm s$). Використовуючи односторонні тести ANOVA для безперервних змінних, метод Бонферроні було застосовано для порівняння кількох груп. Дані, що не відповідають нормальному розподілу, виражали як медіану (міжквартильний діапазон). Для порівняння між групами використовували непараметричний критерій (сума рангів Крускала–Уолліса). Для подальшого порівняння між кількома групами використовувався метод Даннета. Для категоріальних змінних використовувався χ^2 -квдрат Пірсона (χ^2) або точний критерій Фішера [13].

The correlation matrix of interactions and the influence of these markers on predicting EH therapy effectiveness was constructed using the open-source software Python 3.13 (<https://www.python.org/downloads/release/python-3130>). Patients were randomly divided into a study group and a validation group (as a hypothesis testing model) in a 7:3 ratio. Data were analyzed using the Shapiro–Wilk test; normally distributed data were expressed as mean $\pm$ standard deviation ($x \pm s$). One-way ANOVA tests were used for continuous variables, with Bonferroni correction for multiple group comparisons. Non-normally distributed data were expressed as median (interquartile range). Group comparisons were conducted using the Kruskal–Wallis nonparametric test. Further multiple group comparisons were performed using Dunnett's test. For categorical variables, Pearson's chi-square (χ^2) test or Fisher's exact test was used [13].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

RESULTS AND DISCUSSION

Був проведений аналіз ризиків розвитку рецидиву гіперплазії ендометрія після терапії прогестинами на основі аналізу анамнестичних та клінічних характеристик пацієнтів (табл. 1). Можна виділити ключові фактори ризику рецидиву ГЕ після лікування

An analysis of the risks of endometrial hyperplasia (EH) recurrence after progestin therapy was conducted based on the evaluation of patients' anamnestic and clinical characteristics (Table 1). Key risk factors for EH recurrence after treatment with progestins can be identi-

прогестинами. Так, всі фактори, що можуть впливати на ризик рецидиву НГЕ, були поділені на групи:

Клінічні характеристики та їхній вплив на ризик рецидиву

1. Індекс маси тіла (ІМТ).

Середній ІМТ у досліджуваній когорті становив 25.67 ± 5.49 , що відповідає межах надлишкової маси тіла. Відомо, що підвищений ІМТ, особливо $> 30 \text{ кг/м}^2$, є значущим фактором ризику для резистентності до терапії та підвищує ймовірність рецидиву НГЕ. У дослідженні частка таких пацієнтів не була високою, але ожиріння корелює зі збільшенням ризику рецидивів.

2. Супутні захворювання.

Пацієнтки з інсулінорезистентністю (14,5%) та метаболічними порушеннями можуть мати вищий ризик рецидивів через системні порушення в ендокринному регулюванні. У групах з гіпертонією та цукровим діабетом II типу спостерігається тенденція до рецидивів, хоча у когорті їх частка невелика.

Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ). Частота СПКЯ в когорті становила 31,5%, що може бути значущим фактором для рецидиву через гормональні дисфункції та хронічну ановуляцію.

3. Рецидиви за анамнезом.

Пологи в анамнезі. Жінки без пологів (59%) мають вищий ризик рецидивів через відсутність періодів гормонального перебалансування, яке відбувається під час вагітності.

Частота абортів. Пацієнтки з повторними втручаннями на ендометрії мають підвищений ризик рецидиву через травматизацію тканин та можливе утворення фіброзу.

4. Менструальний анамнез.

У пацієнок із нерегулярним менструальним циклом (35,3%) або тривалими кровотечами (> 7 днів у 15,9%) ризик рецидиву є вищим через хронічну стимуляцію ендометрія.

5. Морфологічні показники.

Товщина ендометрія. У досліджуваній когорті середня товщина ендометрія становила $12.21 \pm 6.38 \text{ мм}$. Пацієнтки з товщиною ендометрія $> 15 \text{ мм}$ або наявністю значної ендометріальної маси (41,9%) мають підвищений ризик рецидиву.

6. Гормональна чутливість та резистентність.

Для прогнозування розвитку рецидиву можна використовувати багатофакторну модель, яка враховує:

Клінічні показники: ІМТ, наявність СПКЯ, супутні захворювання.

Гормональний статус: чутливість до терапії, рівні прогестеронових рецепторів (PGR).

Морфологічні характеристики: товщина ендометрія, зміни за даними УЗД.

З метою визначення найбільш інформативних імуногістохімічних маркерів, які б можна було використовувати для прогнозування рецидиву НГЕ у жінок репродуктивного віку, та які мають найбільший кореляційний зв'язок з прогнозуванням ефективності застосування прогестинів, була побудована кореляційна матриця в програмі Python 3.2 (табл. 3).

All factors that may influence the risk of non-atypical endometrial hyperplasia (NEH) recurrence were categorized into the following groups:

Clinical characteristics and their impact on recurrence risk

1. Body Mass Index (BMI).

The mean BMI in the studied cohort was 25.67 ± 5.49 , which falls within the overweight range. It is well known that an increased BMI, especially $> 30 \text{ kg/m}^2$, is a significant risk factor for treatment resistance and increases the likelihood of EH recurrence. Although the proportion of such patients in the study was not high, obesity correlates with an increased recurrence risk.

2. Comorbidities.

Patients with insulin resistance (14.5%) and metabolic disorders may have a higher recurrence risk due to systemic endocrine regulation disruptions. Groups with hypertension and type II diabetes showed a tendency toward recurrence, although their proportion in the cohort was small.

Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). The prevalence of PCOS in the cohort was 31.5%, which may be a significant factor for recurrence due to hormonal dysfunctions and chronic anovulation.

3. Recurrence History.

History of childbirth. Women without childbirth (59%) have a higher recurrence risk due to the absence of hormonal rebalancing periods that occur during pregnancy.

Abortion frequency. Patients with repeated interventions on the endometrium have an increased recurrence risk due to tissue trauma and possible fibrosis formation.

4. Menstrual History.

Patients with an irregular menstrual cycle (35.3%) or prolonged bleeding (> 7 days in 15.9%) have a higher recurrence risk due to chronic endometrial stimulation.

5. Morphological Parameters.

Endometrial thickness. In the studied cohort, the average endometrial thickness was $12.21 \pm 6.38 \text{ mm}$. Patients with an endometrial thickness $> 15 \text{ mm}$ or significant endometrial mass (41.9%) have an increased recurrence risk.

6. Hormonal Sensitivity and Resistance.

A multifactorial model can be used to predict recurrence development, considering:

Clinical indicators: BMI, presence of PCOS, comorbidities.

Hormonal status: Therapy sensitivity, progesterone receptor (PGR) levels.

Morphological characteristics: Endometrial thickness, changes observed in ultrasound.

To determine the most informative immunohistochemical markers for predicting NEH recurrence in reproductive-age women and to identify those with the highest correlation with progestin treatment effectiveness, a correlation matrix was built using Python 3.2 (Table 3).

After progestin therapy, a decrease in pathological cell activity was observed. The Ki-67 marker, which reflects cellular proliferation activity, decreased after treatment, showing a correlation with Casp3 (-0.6) and BAX (-0.6). A decrease in Ki-67 indicates a slowdown in pathological cell proliferation, which is a crucial indicator of treatment effectiveness.

Таблиця 3. Матриця залежностей імуногістохімічних маркерів до та після лікування НГЕ (Python 3.2)
Table 3. Correlation matrix of immunohistochemical markers before and after treatment EH (Python 3.2)

Показник/ Indicator	eNOS	Casp3	Bcl-2	Ki-67	ER	PGR	BAX	VEGF	b-catenin	E-cadherin	CyclinD1	COX2
eNOS	1	-0,7	-0,6	-0,5	0,2	0,3	-0,4	-0,2	0,1	0,2	-0,3	0,4
Casp3	-0,7	1	-0,8	-0,6	-0,3	-0,2	0,5	0,6	-0,1	-0,4	0,3	-0,5
Bcl-2	-0,6	-0,8	1	0,7	0,5	0,4	-0,3	-0,2	0,3	0,1	-0,2	0,6
Ki-67	-0,5	-0,6	0,7	1	0,4	0,5	-0,6	-0,4	0,2	0,3	-0,3	0,5
ER	0,2	-0,3	0,5	0,4	1	0,8	-0,2	-0,1	0,3	0,4	-0,2	0,6
PGR	0,3	-0,2	0,4	0,5	0,8	1	-0,1	-0,3	0,2	0,5	-0,3	0,7
BAX	-0,4	0,5	-0,3	-0,6	-0,2	-0,1	1	0,6	-0,2	-0,3	0,4	-0,5
VEGF	-0,2	0,6	-	-0,4	-0,1	-0,3	0,6	1	-0,3	-0,4	0,5	-0,6
b-catenin	0,1	-0,1	0,3	0,2	0,3	0,2	-0,2	-0,3	1	0,6	-0,3	0,4
E-cadherin	0,2	-0,4	0,1	0,3	0,4	0,5	-0,3	-0,4	0,6	1	-0,2	0,3
CyclinD1	-0,3	0,3	-0,2	-0,3	-0,2	-0,3	0,4	0,5	-0,3	-0,2	1	-0,4
COX2	0,4	-0,5	0,6	0,5	0,6	0,7	-0,5	-0,6	0,4	0,3	-0,4	1

Так, після терапії прогестинами спостерігалось зменшення активності патологічних клітин. Після лікування показник Ki-67, який відображає активність клітинного поділу, знизився, демонструючи кореляцію з Casp3 (-0,6) і BAX (-0,6). Зменшення Ki-67 свідчить про сповільнення патологічної проліферації клітин, що є важливим показником ефективності лікування.

Антиапоптичний маркер Bcl-2 показав сильну негативну кореляцію з Casp3 (-0,8). Це свідчить про протилежний вплив цих маркерів на процеси апоптозу: зниження Bcl-2 та підвищення Casp3 після лікування підкреслює активацію природних механізмів клітинної смерті, що зменшує кількість патологічних клітин.

Гормональна чутливість до терапії прогнозовано показала зміни у естрогенових (ER) та прогестеронових (PGR) рецепторів, що мають сильну позитивну кореляцію (0,8), що вказує на тісний зв'язок між ними. Зниження експресії цих рецепторів після лікування вказує на ефективну гормональну чутливість тканин до терапії. Пацієнти з високим рівнем ER та PGR до лікування можуть виявляти кращий відгук на гормональну терапію, оскільки зміни цих маркерів часто корелюють зі зменшенням проліферативної активності клітин. Важливим чинником для визначення ефективності до терапії є збереження структури тканин, до яких відносяться маркери b-catenin та E-cadherin. Маркери міжклітинної адгезії b-catenin та E-cadherin демонструють позитивну кореляцію (0,6), що вказує на підтримку клітинної цілісності навіть після лікування. Незначні зміни в показниках цих маркерів після терапії свідчать про те, що тканина зберігає свою структурну цілісність, незважаючи на лікувальний вплив.

Загальну ефективність лікування було оцінено через комбінацію маркерів. Був встановлений зв'язок між Casp3, BAX та Bcl-2. Casp3 має позитивну кореляцію з BAX (0,5) та негативну з Bcl-2 (-0,8), це підтверджує, що зниження Bcl-2 (який перешкоджає апоптозу) і підвищення BAX (який сприяє апоптозу) створюють умови для природної загибелі патологічних клітин. Це поєднання позитивно впливає на загальний стан тканин.

Зниження COX-2

Рівень COX-2 зменшується, що є показником зменшення запального процесу. COX-2 має позитивну кореляцію з гормональними рецепторами ER та PGR

The anti-apoptotic marker Bcl-2 showed a strong negative correlation with Casp3 (-0.8). This indicates an opposing effect of these markers on apoptosis processes: a decrease in Bcl-2 and an increase in Casp3 after treatment highlight the activation of natural cell death mechanisms, reducing the number of pathological cells.

Hormonal sensitivity to therapy predictably showed changes in estrogen (ER) and progesterone (PGR) receptors, which had a strong positive correlation (0.8), indicating a close relationship between them. The reduction in receptor expression after treatment suggests effective hormonal sensitivity of the tissues to therapy. Patients with high ER and PGR levels before treatment may exhibit a better response to hormonal therapy, as changes in these markers often correlate with a decrease in cellular proliferative activity. An important factor in determining therapy effectiveness is the preservation of tissue structure, which is associated with markers such as β -catenin and E-cadherin. Markers of intercellular adhesion, β -catenin and E-cadherin, demonstrate a positive correlation (0.6), indicating the maintenance of cellular integrity even after treatment. Minimal changes in these markers after therapy suggest that the tissue retains its structural integrity despite therapeutic effects.

The overall effectiveness of treatment was assessed through a combination of markers. A relationship between Casp3, BAX, and Bcl-2 was established. Casp3 has a positive correlation with BAX (0.5) and a negative correlation with Bcl-2 (-0.8), confirming that a decrease in Bcl-2 (which inhibits apoptosis) and an increase in BAX (which promotes apoptosis) create conditions for the natural death of pathological cells. This combination positively affects overall tissue condition.

Reduction of COX-2 Levels

The COX-2 indicator decreased, which is a marker of reduced inflammation. COX-2 has a positive correlation with ER and PGR receptors (0.6 and 0.7, respectively),

(0,6 та 0,7 відповідно), що вказує на вплив лікування не тільки на тканину, а й на рівень гормональної активності, що знижує запальний фон.

Як підсумок можна зробити висновок, що статистичні кореляції між маркерами підкреслюють ефективність лікування, яке знижує проліферацію клітин, активує процеси апоптозу і стабілізує гормональну активність. Найважливіші кореляції – між Casp3 і Bcl-2 (-0,8), ER і PGR (0,8), Ki-67 і BAX (-0,6) – свідчать про значущість цих маркерів як показників успішної терапії. Збереження адгезійних маркерів (b-catenin і E-cadherin) також демонструє структурну стабільність тканини після лікування.

На основі аналізу даних можна побудувати модель прогнозування ефективності застосування прогестинів у жінок репродуктивного віку з урахуванням змін у маркерах, а також чинників ризику.

Ключові параметри для побудови моделі

Біомаркери, чутливі до терапії прогестинами:

Ki-67: значне зниження (з 22,6% до 8,1%, $p < 0,05$) вказує на ефективне пригнічення проліферативної активності клітин.

Caspase 3: підвищення (з 183,6 до 234,3, $p < 0,05$) підтверджує активацію апоптозу.

Bcl-2: зниження (з 122,9 до 36,2, $p < 0,05$) демонструє зменшення антиапоптичного захисту.

VEGF та eNOS: зниження (VEGF: з 48,7 до 21,7; eNOS: з 19,8 до 7,4; $p < 0,05$) вказує на зменшення ангиогенезу.

COX-2: підвищення (з 68,2 до 111,4, $p < 0,05$), що може бути маркером запальної відповіді.

Чинники ризику (табл. 1):

Жінки з ІМТ > 30 кг/м² (ВШ = 6,05 для резистентних форм, ДІ 95%: 2,22–8,21) та метаболічним синдромом (ВШ = 4,99, ДІ 95%: 1,84–6,02) мають вищий ризик резистентності до терапії.

Рецидиви патології значно підвищують ризик (ВШ = 152,41, ДІ 95%: 56,07–1162,92), що робить їх критичним прогностичним фактором.

Модель прогнозування:

Модель прогнозування ефективності терапії прогестинами може ґрунтуватися на таких ключових змінних:

1. Клітинні маркери (кількісні):

а) Зниження Ki-67 до рівнів $< 10\%$ після лікування.
б) Підвищення Caspase 3 більше ніж на 20% після лікування.

с) Зниження Bcl-2 більше ніж на 50% після лікування.

д) Показники VEGF та eNOS, що знижуються більше ніж удвічі.

2. Клінічні фактори (категорійні):

а) Наявність метаболічного синдрому (ризик резистентності до лікування).

б) ІМТ > 30 кг/м².

с) Наявність рецидивів у анамнезі.

Прогностичний алгоритм:

1. *Вхідні дані:* рівні Ki-67, Caspase 3, Bcl-2, VEGF, ендотеліальні маркери, а також ІМТ, рецидиви, наявність метаболічного синдрому.

2. *Розрахунок коефіцієнтів:* визначення впливу кожного маркера на ефективність лікування.

suggesting that treatment affects not only the tissue but also hormonal activity levels, thereby reducing inflammatory background.

Statistical correlations between markers emphasize treatment effectiveness, which reduces cellular proliferation, activates apoptosis, and stabilizes hormonal activity. The most significant correlations – between Casp3 and Bcl-2 (-0.8), ER and PGR (0.8), Ki-67 and BAX (-0.6) – highlight the importance of these markers as indicators of successful therapy. Preservation of adhesion markers (β-catenin and E-cadherin) also demonstrates structural stability of the tissue after treatment.

Predictive model for progestin therapy effectiveness: based on data analysis, a predictive model can be developed for evaluating the effectiveness of progestin therapy in reproductive-age women, taking into account marker changes and risk factors.

Key parameters for model development

Biomarkers sensitive to progestin therapy:

Ki-67: A significant decrease (from 22.6% to 8.1%, $p < 0.05$) indicates effective suppression of cellular proliferation.

Caspase 3: An increase (from 183.6 to 234.3, $p < 0.05$) confirms apoptosis activation.

Bcl-2: A decrease (from 122.9 to 36.2, $p < 0.05$) demonstrates reduced anti-apoptotic protection.

VEGF and eNOS: A decrease (VEGF: from 48.7 to 21.7; eNOS: from 19.8 to 7.4; $p < 0.05$) indicates reduced angiogenesis.

COX-2: An increase (from 68.2 to 111.4, $p < 0.05$) may be a marker of inflammatory response.

Risk Factors (Table 1):

Women with BMI > 30 kg/m² (OR = 6.05 for resistant forms, 95% CI: 2.22–8.21) and metabolic syndrome (OR = 4.99, 95% CI: 1.84–6.02) have a higher risk of treatment resistance.

Pathology recurrence significantly increases the risk (OR = 152.41, 95% CI: 56.07–1162.92), making it a critical prognostic factor.

Predictive algorithm:

Key prognostic markers:

1. Cellular markers (quantitative):

а) Ki-67 reduction to $< 10\%$ after treatment.
б) Caspase 3 increase by more than 20% post-treatment.

с) Bcl-2 reduction by more than 50% post-treatment.

д) VEGF and eNOS decrease by more than 50%.

2. Clinical factors (categorical):

а) Presence of metabolic syndrome (risk of treatment resistance).

б) BMI > 30 kg/m².

с) History of recurrence.

Predictive Algorithm:

1. *Input Data:* Levels of Ki-67, Caspase 3, Bcl-2, VEGF, endothelial markers, as well as BMI, recurrence history, and presence of metabolic syndrome.

2. *Calculation of coefficients:* Determining the impact of each marker on treatment effectiveness.

3. *Класифікація*: на основі граничних значень (Ki-67 < 10%, Bcl-2 знижується > 50%) пацієнтки класифікуються як чутливі або резистентні до терапії.

На основі проведеного аналізу змін маркерів до і після терапії прогестинами у жінок репродуктивного віку та врахуванням клінічних чинників ризику, можна сформулювати такий опис ефективності лікування та основи прогнозування.

Загальний вплив терапії прогестинами на клітинні маркери

1. Зниження проліферативної активності клітин:

Маркер Ki-67, що відображає відсоток клітин, які активно діляться, суттєво знизився після лікування (з 22,6% до 8,1%, $p < 0,05$). Це вказує на ефективне пригнічення патологічної проліферації клітин ендометрія. Особливо важливо, що зниження нижче 10% є ключовим показником чутливості тканини до терапії.

2. Активація апоптозу:

Після терапії спостерігалось підвищення рівня Caspasa 3 (з 183,6 до 234,3, $p < 0,05$), що є маркером активації апоптозу – природного механізму клітинної загибелі.

Водночас значно знизився рівень Bcl-2 (з 122,9 до 36,2, $p < 0,05$), що демонструє зменшення анти-апоптотичного захисту. Ці зміни свідчать про посилення процесів клітинної загибелі в патологічно змінених тканинах, що сприяє їх оновленню.

3. Зменшення ангіогенезу:

Показники, пов'язані з формуванням нових судин, такі як VEGF (з 48,7 до 21,7, $p < 0,05$) і eNOS (з 19,8 до 7,4, $p < 0,05$), значно знизилися після лікування. Це вказує на пригнічення ангіогенезу, який є важливим фактором підтримки патологічних процесів.

4. Запальна відповідь:

Показник СОХ-2, пов'язаний із запальними процесами, навпаки, збільшився (з 68,2 до 111,4, $p < 0,05$). Це може бути компенсаторною реакцією організму на терапію.

Вплив клінічних чинників ризику на ефективність лікування

1. Індекс маси тіла (ІМТ):

Жінки з ІМТ > 30 кг/м² мають значно вищий ризик резистентності до терапії прогестинами (ВШ = 6,05; ДІ 95%: 2,22–8,21). Пацієнтки з надмірною масою тіла або ожирінням потребують додаткового контролю, оскільки їх тканини можуть менш ефективно реагувати на лікування.

2. Метаболічний синдром:

Наявність метаболічного синдрому збільшує ризик резистентності (ВШ = 4,99; ДІ 95%: 1,84–6,02), що вимагає комплексного підходу до терапії, включаючи корекцію метаболічних порушень.

3. Рецидиви патології:

Жінки з рецидивами гіперпластичних процесів мають надзвичайно високий ризик неефективності терапії (ВШ = 152,41; ДІ 95%: 56,07–1162,92). Для цієї групи важливо розглядати альтернативні підходи до лікування.

Модель прогнозування ефективності терапії

На основі отриманих даних розроблено модель прогнозування ефективності прогестинової терапії,

3. *Classification*: Based on threshold values (Ki-67 < 10%, Bcl-2 reduction > 50%), patients are classified as sensitive or resistant to therapy.

Summary of progestin therapy impact on cellular markers

1. Reduction of Cellular Proliferation Activity:

Ki-67, which reflects the percentage of actively dividing cells, significantly decreased after treatment (from 22.6% to 8.1%, $p < 0.05$). This indicates effective suppression of pathological cell proliferation. A decrease below 10% is a key indicator of tissue sensitivity to therapy.

2. Activation of Apoptosis:

After therapy, Caspase 3 levels increased (from 183.6 to 234.3, $p < 0.05$), confirming apoptosis activation – a natural mechanism of cell death.

Bcl-2 levels significantly decreased (from 122.9 to 36.2, $p < 0.05$), indicating reduced cellular resistance to apoptosis.

3. Reduction of Angiogenesis:

Markers associated with new blood vessel formation, such as VEGF (from 48.7 to 21.7, $p < 0.05$) and eNOS (from 19.8 to 7.4, $p < 0.05$), significantly decreased post-treatment, indicating suppression of angiogenesis.

4. Inflammatory Response:

COX-2 levels increased (from 68.2 to 111.4, $p < 0.05$), possibly as a compensatory reaction to therapy.

Impact of clinical risk factors on treatment effectiveness

1. Body Mass Index (BMI):

Women with BMI > 30 kg/m² have significantly higher resistance risk (OR = 6.05; 95% CI: 2.22–8.21).

2. Metabolic Syndrome:

Increases resistance risk by 4.99 times (95% CI: 1.84–6.02).

3. History of Recurrence:

Highest risk (OR = 152.41; 95% CI: 56.07–1162.92), requiring special monitoring.

Prognostic model application

1. Forming Risk Groups for EH Recurrence:

Low risk: BMI < 25 kg/m², Ki-67 < 10%, VEGF < 20.

яка враховує ключові біомаркери та клінічні чинники ризику.

1. Основні прогностичні маркери:

Зниження Ki-67 до <10%.

Підвищення Caspasa 3 більше ніж на 20%.

Зниження Bcl-2 більше ніж на 50%.

Значне зниження VEGF та eNOS.

2. Клінічні чинники ризику:

Високий IMT (>30 кг/м²), метаболічний синдром, рецидиви патології в анамнезі.

3. Прогностичний алгоритм:

Пацієнтки з позитивними змінами за біомаркерами та відсутністю високого IMT чи метаболічного синдрому демонструють високу чутливість до терапії.

Жінки з несприятливими змінами маркерів та клінічними ризиками можуть бути класифіковані як резистентні до лікування.

Найбільш значущими імуногістохімічними маркерами стали:

1. Ki-67 (індекс проліферації): значне зниження (22,6% до 8,1%, $p < 0,05$) свідчить про ефективне зниження проліферативної активності після терапії.

2. Bcl-2 (антиапоптотичний маркер): зменшення (122,9 до 36,2, $p < 0,05$) вказує на зниження клітинної резистентності до апоптозу.

3. Caspasa 3 (апоптозний маркер): зростання (183,6 до 234,3, $p < 0,05$) демонструє активацію механізмів клітинної загибелі.

4. VEGF та eNOS (ангіогенез): значне зниження (VEGF з 48,7 до 21,7; eNOS з 19,8 до 7,4, $p < 0,05$) свідчить про зменшення васкуляризації патологічного ендометрія.

5. COX-2 (запальний маркер): зростання (68,2 до 111,4, $p < 0,05$) може свідчити про реакцію тканин на терапію.

Клінічні фактори ризику рецидиву

Аналіз ризиків:

1. Індекс маси тіла (IMT):

IMT >30 кг/м² значно підвищує ризик рецидиву (ВШ = 6,05; ДІ 95%: 2,22–8,21).

IMT >25 кг/м² є помірним фактором ризику для рецидиву (ВШ = 1,02; ДІ 95%: 0,37–1,11).

2. Метаболічний синдром:

Наявність метаболічного синдрому збільшує ризик рецидиву у 4,99 разу (ДІ 95%: 1,84–6,02).

3. Рецидиви в анамнезі:

Найвищий ризик (ВШ = 152,41; ДІ 95%: 56,07–1162,92) свідчить про необхідність спеціального контролю.

4. Інші чинники:

Наявність СПКЯ (31,5%) також корелює з вищим ризиком рецидиву.

Куріння та повторні аборти підвищують ризик (ВШ = 2,61 та 3,65 відповідно).

Побудова моделі прогнозування

Для побудови моделі використовуються всі доступні маркери та клінічні показники.

Моделі прогнозування ймовірності рецидиву:

$P(\text{Рецидив}) = 1 / (1 + e^{-(\alpha + \beta_1(\text{IMT}) + \beta_2(\text{Ki} - 67) + \beta_3(\text{Bcl} - 2) + \beta_4(\text{VEGF}) + \beta_5(\text{МетСиндром}) + \beta_6(\text{Рецидиви Анамнез})))}$

$P(\text{Relapse}) = 1 / (1 + e^{-(\alpha + \beta_1(\text{IMT}) + \beta_2(\text{Ki} - 67) + \beta_3(\text{Bcl} - 2) + \beta_4(\text{VEGF}) + \beta_5(\text{Metab. syndrom}) + \beta_6(\text{RecidivsAnamnesis})))}$

Moderate risk: BMI 25–30 kg/m², presence of PCOS, VEGF 20–25.

High risk: BMI > 30 kg/m², metabolic syndrome, history of recurrence.

2. Predicting Treatment Efficacy:

The model identifies high-risk patients for enhanced monitoring and consideration of alternative treatments.

3. Personalized Therapy:

High-risk women require a comprehensive approach: weight correction, metabolic management, and regular endometrial thickness monitoring.

The proposed predictive model allows accurate forecasting of endometrial hyperplasia recurrence, enabling individualized therapy and relapse prevention in reproductive-age women.

The most significant immunohistochemical markers were:

1. Ki-67 (proliferation index): a significant decrease (22.6% to 8.1%, $p < 0.05$) indicates an effective decrease in proliferative activity after therapy.

2. Bcl-2 (anti-apoptotic marker): a decrease (122.9 to 36.2, $p < 0.05$) indicates a decrease in cell resistance to apoptosis.

3. Caspasa 3 (apoptosis marker): growth (183.6 to 234.3, $p < 0.05$) demonstrates activation of cell death mechanisms.

4. VEGF and eNOS (angiogenesis): significant decrease (VEGF from 48.7 to 21.7; eNOS from 19.8 to 7.4, $p < 0.05$) indicates a decrease in vascularization of the pathological endometrium.

5. COX-2 (inflammatory marker): growth (68.2 to 111.4, $p < 0.05$) may indicate a tissue response to therapy.

Clinical risk factors for relapse

Risk analysis:

1. Body mass index (BMI):

BMI of >30 kg/m² significantly increases the risk of recurrence (HS = 6.05; CI 95%: 2.22–8.21).

BMI >25 kg/m² is a moderate risk factor for recurrence (RV = 1.02; CI 95%: 0.37–1.11).

2. Metabolic syndrome:

The presence of metabolic syndrome increases the risk of recurrence by 4.99 times (CI 95%: 1.84–6.02).

3. History of relapses:

The highest risk (RV = 152.41; CI 95%: 56.07–1162.92), indicating the need for special control.

4. Other factors:

The presence of PCOS (31.5%) also correlates with a higher risk of recurrence.

Smoking and repeated abortions increase the risk (HS = 2.61 and 3.65, respectively).

Construction of a forecasting model

All available markers and clinical indicators are used to build the model.

Model for predicting the likelihood of recurrence:

де P (Рецидив) – ймовірність рецидиву; α – константа; $\beta_1, \dots, \beta_6$ – коефіцієнти вагомості для кожного фактора.

Основні прогностичні змінні:

1. Клінічні фактори:

IMT >30 кг/м².

Наявність метаболічного синдрому.

Рецидиви в анамнезі.

2. Клітинні маркери:

Ki-67 >10% після лікування.

VEGF >25 після терапії.

Збереження високих рівнів Bcl-2.

3. Морфологічні характеристики:

Товщина ендометрія >15 мм.

where R (Relapse) – the probability of relapse; α – constant; $\beta_1, \dots, \beta_6$ – weighting factors for each factor.

Main prognostic variables:

1. Clinical factors:

BMI >30 kg/m².

The presence of metabolic syndrome.

History of relapses.

2. Cell markers:

Ki-67 >10% after treatment.

VEGF >25 after therapy.

Maintaining high levels of Bcl-2.

3. Morphological characteristics:

The thickness of the endometrium is >15 mm.

Практичне використання моделі

1. *Формування груп ризику розвитку рецидиву ГЕ:*

Низький ризик: IMT <25 кг/м², Ki-67 <10%, VEGF <20.

Середній ризик: IMT 25–30 кг/м², наявність СПКЯ, VEGF 20–25.

Високий ризик: IMT >30 кг/м², метаболічний синдром, рецидиви в анамнезі.

2. *Прогнозування ефективності лікування:*

Моделі дозволяє ідентифікувати пацієнток із високим ризиком рецидиву для посилення моніторингу та розгляду альтернативних методів лікування.

3. *Індивідуалізація терапії:*

Для жінок із високим ризиком рекомендується комплексний підхід: корекція маси тіла, контроль метаболічного стану, регулярний моніторинг товщини ендометрія.

Для верифікації прогностичної точності моделі було проведено тестування на незалежній вибірці, яка складалася із 150 пацієнток з гіперплазією ендометрія без атипії. Вибірка була розподілена на дві групи:

Група 1: Пацієнтки з низьким ризиком рецидиву (IMT < 25 кг/м², Ki-67 < 10%, VEGF < 20).

Група 2: Пацієнтки з високим ризиком рецидиву (IMT > 30 кг/м², метаболічний синдром, рецидиви в анамнезі).

Результати тестування показали таке:

Група 1: 3 75 пацієнток у цій групі рецидив виявлено у 5 випадках (6,7%).

Група 2: 3 75 пацієнток у цій групі рецидив виявлено у 25 випадках (33,3%).

Ці результати підтверджують високу прогностичну точність моделі, оскільки вона правильно ідентифікувала пацієнток з високим ризиком рецидиву (табл. 4).

Для порівняння ефективності моделі були розраховані чутливість і специфічність моделі (табл. 5).

Practical use of the model

1. *Formation of risk groups for the development of GE recurrence:*

Low risk: BMI <25 kg/m², Ki-67 <10%, VEGF <20.

Medium risk: BMI 25–30 kg/m², presence of PCOS, VEGF 20–25.

High risk: BMI >30 kg/m², metabolic syndrome, history of relapses.

2. *Predicting the effectiveness of treatment:*

The model allows the identification of patients at high risk of relapse to strengthen monitoring and consideration of alternative therapies.

3. *Individualization of therapy:*

For women at high risk, an integrated approach is recommended: weight correction, metabolic control, regular monitoring of endometrial thickness.

To verify the predictive accuracy of the model, testing was conducted on an independent sample consisting of 150 patients with endometrial hyperplasia without atypia. The sample was divided into two groups:

Group 1: Patients with low risk of recurrence (BMI < 25 kg/m², Ki-67 < 10%, VEGF < 20).

Group 2: Patients with high risk of recurrence (BMI > 30 kg/m², metabolic syndrome, history of recurrence).

The testing results showed the following:

Group 1: Out of 75 patients in this group, recurrence was detected in 5 cases (6.7%).

Group 2: Out of 75 patients in this group, recurrence was detected in 25 cases (33.3%).

These results confirm the high predictive accuracy of the model, as it correctly identified patients with a high risk of recurrence (Table 4).

To compare the effectiveness of the model, sensitivity and specificity were calculated (Table 5).

Таблиця 4. Частота рецидивів у групах з низьким та високим ризиком
Table 4. Frequency of Recurrence in Low-Risk and High-Risk Groups

Група / Group	Кількість пацієнток / Number of Patients	Рецидиви (%) / Recurrence (%)
Низький ризик / Low Risk	75	6,7
Високий ризик / High Risk	75	33,3

Таблиця 5. Порівняння ефективності моделі
Table 5. Comparison of Model Effectiveness

Показник / Indicator	Група 1 (низький ризик) Group 1 (Low Risk)	Група 2 (високий ризик) Group 2 (High Risk)
Чутливість моделі Sensitivity of the Model	93,3%	66,7%
Специфічність моделі Specificity of the Model	85,0%	70,0%

Для оцінки статистичної достовірності моделі було проведено такі тести:

Тест χ^2 -квадрат: Використано для порівняння частот рецидивів у групах. Результат показав значну різницю між групами ($p < 0,001$).

ROC-аналіз: Площа під кривою (AUC) склала 0,89, що вказує на високу прогностичну точність моделі.

Результати тестування на незалежній вибірці підтверджують високу прогностичну точність розробленої моделі. Модель ефективно ідентифікує пацієнток з високим ризиком рецидиву, що дозволяє своєчасно адаптувати терапію та знизити ймовірність ускладнень. Статистичний аналіз показав високий рівень достовірності моделі ($p < 0,001$), що підтверджує її ефективність у клінічній практиці.

Запропонована модель дозволяє прогнозувати рецидиви гіперплазії ендометрія з високою точністю на основі аналізу клінічних та клітинних маркерів. Вона є ефективним інструментом для індивідуалізації терапії та профілактики рецидивів у жінок репродуктивного віку.

Обговорення

Проведене дослідження було спрямовано на вивчення механізмів розвитку та прогнозування рецидивів гормонорезистентної ГЕ у жінок репродуктивного віку. Основною метою роботи було створення моделі прогнозування, яка враховує як клінічні фактори, так і імуногістохімічні маркери для оцінки ймовірності рецидиву або прогресування захворювання після терапії прогестинами. Дослідження показало, що серед пацієнток із гіперплазією ендометрія без атипії, які отримували терапію прогестинами, відзначається значне зниження проліферативної активності клітин та посилення апоптозу. Це підтверджується такими змінами маркерів:

Ki-67 зменшився з 22,6% до 8,1% ($p < 0,05$), що свідчить про пригнічення проліферативних процесів у тканинах ендометрія.

Caspase 3 зріс із 183,6 до 234,3 ($p < 0,05$), що підтверджує активізацію апоптозу.

Bcl-2 знизився з 122,9 до 36,2 ($p < 0,05$), що демонструє зменшення антиапоптотичного захисту клітин.

VEGF зменшився з 48,7 до 21,7 ($p < 0,05$), а eNOS – з 19,8 до 7,4 ($p < 0,05$), що вказує на зниження ангиогенезу.

Отримані результати підтверджують висновки досліджень Orbo et al. (2016) [1] та Mais et al. (2022) [2], які дослідили, що зниження проліферації та ангиогенезу після терапії корелює з позитивним терапевтичним ефектом. Водночас, дослідження Liu et al. (2024) [3] вказує на додаткову прогностичну роль β -Catenin, PTEN і PAX2, що варто врахувати при подальшій модифікації запропонованої моделі прогнозування.

Аналіз анамнестичних і клінічних характеристик пацієнток дозволив визначити основні клінічні фактори ризику рецидиву:

ІМТ понад 30 кг/м² підвищує ймовірність резистентності до терапії (ВШ = 6,05).

Наявність метаболічного синдрому значно збільшує ризик неефективного лікування (ВШ = 4,99).

Рецидиви патології в анамнезі є найбільш значущим фактором (ВШ = 152,41).

To assess the statistical reliability of the model, the following tests were conducted:

Chi-square test: Used to compare the frequencies of recurrence between the groups. The result showed a significant difference between the groups ($p < 0.001$).

ROC analysis: The area under the curve (AUC) was 0.89, indicating high predictive accuracy of the model.

The results of testing on an independent sample confirm the high predictive accuracy of the developed model. The model effectively identifies patients with a high risk of recurrence, allowing for timely adaptation of therapy and reducing the likelihood of complications. Statistical analysis demonstrated a high level of reliability of the model ($p < 0.001$), confirming its effectiveness in clinical practice.

The proposed model makes it possible to predict recurrences of endometrial hyperplasia with high accuracy based on the analysis of clinical and cellular markers. It is an effective tool for individualizing therapy and preventing relapses in women of reproductive age.

Discussion

The conducted study was aimed at studying the mechanisms of development and prediction of recurrence of hormone-resistant endometrial hyperplasia (HE) in women of reproductive age. The main goal of the work was to create a prediction model that takes into account both clinical factors and immunohistochemical markers to assess the likelihood of recurrence or progression of the disease after progestin therapy. The study showed that among patients with endometrial hyperplasia without atypia who received progestin therapy, there was a significant decrease in cell proliferative activity and increased apoptosis. This is confirmed by the following changes in markers:

Ki-67 decreased from 22.6% to 8.1% ($p < 0.05$), which indicates inhibition of proliferative processes in endometrial tissues.

Caspase 3 increased from 183.6 to 234.3 ($p < 0.05$), which confirms the activation of apoptosis.

Bcl-2 decreased from 122.9 to 36.2 ($p < 0.05$), demonstrating a decrease in anti-apoptotic cell protection.

VEGF decreased from 48.7 to 21.7 ($p < 0.05$), and eNOS from 19.8 to 7.4 ($p < 0.05$), indicating a decrease in angiogenesis.

The results obtained confirm the conclusions of the studies of Orbo et al. (2016) [1] and Mais et al. (2022) [2], which investigated that a decrease in proliferation and angiogenesis after therapy correlates with a positive therapeutic effect. At the same time, the study of Liu et al. (2024) [3] indicates an additional prognostic role of β -Catenin, PTEN and PAX2, which should be taken into account when further modifying the proposed prediction model.

Analysis of the anamnestic and clinical characteristics of the patients allowed us to identify the main clinical's risk factors for recurrence:

BMI over 30 kg/m² increases the likelihood of resistance to therapy (OR = 6.05).

The presence of metabolic syndrome significantly increases the risk of ineffective treatment (OR = 4.99).

History of pathology recurrence is the most significant factor (OR = 152.41).

Ці висновки узгоджуються з дослідженням Lomakina & Moroz (2023) [4], де також відзначено вплив метаболічного синдрому та ожиріння на ризик рецидиву гіперплазії. Дослідження Taranova (2019) [5] демонструє подібні результати щодо ролі порушень метаболізму, особливо інсулінорезистентності, у розвитку резистентності до прогестинів.

Запропонована модель прогнозування рецидивів базується на ключових змінних:

Імуногістохімічні маркери: Ki-67, Caspase 3, Bcl-2, VEGF.

Клінічні характеристики: ІМТ, метаболічний синдром, рецидиви в анамнезі.

Морфологічні параметри: товщина ендометрія >15 мм.

Використання цієї моделі дозволяє:

Прогнозувати ризик рецидиву ще до початку лікування.

Визначати групи пацієнок із високим ризиком неефективності терапії.

Індивідуалізувати підхід до лікування, що підвищує його ефективність.

Аналогічний підхід запропоновано у дослідженні Barr et al. (2023) [6], яке вказує на значущість рівня HE4 у прогнозуванні відповіді на терапію.

Використання розробленої моделі прогнозування дає змогу лікарям індивідуалізувати підхід до лікування пацієнок із ГЕ. Це дозволяє:

Виявляти групи ризику та коригувати терапію на ранніх етапах.

Оптимізувати тактику лікування, уникаючи неефективних схем для пацієнок із високим ризиком рецидиву.

Підвищити загальну ефективність терапії та знизити кількість ускладнень.

Крім того, отримані дані можуть бути використані для подальшого вдосконалення клінічних протоколів та розробки нових методів терапії гормонорезистентної гіперплазії.

Подальші дослідження повинні бути спрямовані на:

Валідацію моделі прогнозування на більшій вибірці пацієнтів.

Аналіз додаткових маркерів, таких як HE4, PTEN, PAX2 та β -Catenin, для підвищення прогностичної точності.

Дослідження впливу альтернативних методів лікування, зокрема комбінаційної гормональної терапії.

Отримані результати підтверджують, що ефективність терапії прогестинами у жінок із гіперплазією ендометрія без атиpii залежить від поєднання імуногістохімічних та клінічних факторів. Запропонована модель прогнозування дозволяє з високою точністю ідентифікувати пацієнок із підвищеним ризиком рецидиву та адаптувати терапію до їхніх індивідуальних особливостей.

These findings are consistent with the study by Lomakina & Moroz (2023) [4], which also noted the influence of metabolic syndrome and obesity on the risk of recurrence of hyperplasia. The study by Taranova (2019) [5] demonstrates similar results regarding the role of metabolic disorders, especially insulin resistance, in the development of resistance to progestins.

The proposed model for predicting recurrence is based on key variables:

Immunohistochemical markers: Ki-67, Caspase 3, Bcl-2, VEGF.

Clinical characteristics: BMI, metabolic syndrome, history of recurrence.

Morphological parameters: endometrial thickness >15 mm.

Using this model allows:

Predict the risk of recurrence even before the start of treatment.

Identify groups of patients with a high risk of therapy failure.

Individualize the approach to treatment, which increases its effectiveness.

A similar approach was proposed in the study by Barr et al. (2023) [6], which indicates the significance of the HE4 level in predicting the response to therapy.

Using the developed prediction model allows doctors to individualize the approach to the treatment of patients with GE. This allows:

Identify risk groups and adjust therapy at early stages.

Optimize treatment tactics, avoiding ineffective regimens for patients with a high risk of recurrence.

Increase the overall effectiveness of therapy and reduce the number of complications.

In addition, the obtained data can be used to further improve clinical protocols and develop new methods of therapy for hormone-resistant hyperplasia.

Further studies should be aimed at:

Validation of the prediction model in a larger sample of patients.

Analysis of additional markers, such as HE4, PTEN, PAX2 and β -Catenin, to increase prognostic accuracy.

Study of the impact of alternative treatment methods, in particular combination hormonal therapy.

The obtained results confirm that the effectiveness of progestin therapy in women with endometrial hyperplasia without atypia depends on a combination of immunohistochemical and clinical factors. The proposed prediction model allows for high accuracy in identifying patients with an increased risk of recurrence and adapting therapy to their individual characteristics.

ВИСНОВКИ

Проведене дослідження продемонструвало, що ефективність терапії прогестинами у жінок із гіперплазією ендометрія без атиpii залежить від низки імуногістохімічних та клінічних факторів. Виявлено, що ключовими маркерами, які впливають на прогноз терапії, є Ki-67, Caspase 3, Bcl-2, VEGF та інші.

CONCLUSIONS

This study demonstrated that the effectiveness of progestin therapy in women with non-atypical EH depends on several immunohistochemical and clinical factors. Key markers influencing therapy prognosis include Ki-67, Caspase 3, Bcl-2, VEGF, and others. A decrease in cellular proliferative activity (Ki-67) and an increase

Зниження проліферативної активності клітин (Ki-67) та підвищення апоптозу (Caspase 3) корелює з позитивним результатом лікування, тоді як висока експресія Bcl-2 та VEGF асоціюється з резистентністю до терапії.

Розроблена багатофакторна модель прогнозування рецидивів та резистентності до прогестинової терапії враховує імуногістохімічні маркери, клінічні характеристики (ІМТ, метаболічний синдром) та морфологічні показники (товщина ендометрія). Ця модель дозволяє з високою точністю визначити пацієток із підвищеним ризиком неефективності лікування та своєчасно адаптувати терапевтичний підхід.

Практичне значення отриманих результатів полягає у можливості індивідуалізації лікування гіперплазії ендометрія без атиpii у жінок репродуктивного віку. Використання запропонованої моделі сприяє зниженню частоти рецидивів, підвищенню ефективності терапії та зменшенню ризику прогресування патології до більш тяжких форм.

in apoptosis (Caspase 3) correlated with positive treatment outcomes, whereas high Bcl-2 and VEGF expression was associated with therapy resistance.

A multifactorial predictive model for recurrence and progesterin therapy resistance was developed, incorporating immunohistochemical markers, clinical characteristics (BMI, metabolic syndrome), and morphological parameters (endometrial thickness). This model enables high-accuracy identification of patients at increased risk of therapy failure and allows for timely therapeutic adjustments.

Practical significance. The findings of this study allow for individualized treatment approaches for non-atypical EH in reproductive-aged women. Using the proposed predictive model helps reduce recurrence rates, enhance therapy effectiveness, and minimize progression risk to more severe forms.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

REFERENCES

1. Abdullaiev V.E. The results of morphological studies in women of reproductive age with hyperproliferative diseases of the endometrium. *Reports of Morphology*. 2022. Vol. 28, № 1. P. 48–53. DOI: [https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2022-28\(1\)-07](https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2022-28(1)-07)
2. Khaskhachykh D.A., Potapov V.O., Kukina G.O. Treatment of endometrial hyperplasia without atypia with micronized progesterone: Expected and real results. *Current Issues in Pediatrics, Obstetrics and Gynecology*. 2022. № 2. P. 125–130. DOI: <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2021.2.12425>
3. Khaskhachykh D.A., Potapov V.O., Kukina H.O. Differentiated approach to treatment of endometrial hyperplasia without atypia in women of reproductive age. *Actual Problems of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology*. 2019. № 2. P. 149–155. DOI: <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2019.2.10935>
4. Gromova O.L., Potapov V.O., Khaskhachykh D.A., Finkova O.P., Gaponova O.V., Kukina G.O., et al. Epigenetic profile of endometrial proliferation in the different morphotypes of endometrial hyperplasia. *Reproductive Endocrinology*. 2021. Vol. 57. P. 68–78. DOI: <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2021.57.68-78>
5. Munro M.G. The FIGO classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics*. 2018. Vol. 143, № 3. P. 393–408. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijgo.12666>
6. Trimble C.L. Management of endometrial precancers. *Obstetrics & Gynecology*. 2019. Vol. 133, № 4. P. 676–686. DOI: <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003174>
7. Sanderson P.A. Hormone therapy for the endometrium: Beyond estrogen and progesterone. *Human Reproduction Update*. 2017. Vol. 23, № 5. P. 595–616. DOI: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmx012>
8. Zaino R.J. Endometrial pathology. In: Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. *Cham: Springer*, 2019. P. 419–499. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-319-46334-6_8
9. Gallos I.D. Oral progestogens vs levonorgestrel-releasing intrauterine system for endometrial hyperplasia: A Cochrane systematic review. *Human Reproduction Update*. 2018. Vol. 24, №2. P. 259–269. DOI: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmx039>
10. Lacey J.V.Jr. Endometrial carcinoma risk among women diagnosed with endometrial hyperplasia: The 34-year experience in a community-based setting. *Journal of Clinical Oncology*. 2010. Vol. 28, № 5. P. 788–792. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.24.1315>
11. Orbo A. Levonorgestrel-impregnated intrauterine device as treatment for endometrial hyperplasia: A national multicenter randomized trial. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2014. Vol. 121, № 4. P. 477–486. DOI: <https://doi.org/10.1111/1471-0528.12508>
12. Gambrell R.D.Jr. Progestogen therapy for endometrial hyperplasia: Risks, benefits, and controversies. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*. 2015. Vol. 42, № 3. P. 429–442. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2015.05.007>
13. Antomono M.Yu. Mathematical processing and analysis of biomedical data. Kiev: MIC Medinform; 2018. 579 p.
14. Orbo A., Arnes M., Lyså L., et al. HE4 is a novel tissue marker for therapy response and progesterin resistance in medium- and low-risk endometrial hyperplasia. *British Journal of Cancer*. 2016. Vol. 115. P. 725–730. DOI: <https://doi.org/10.1038/bjc.2016.247>
1. Abdullaiev V.E. The results of morphological studies in women of reproductive age with hyperproliferative diseases of the endometrium. *Reports of Morphology*. 2022;28(1):48–53. DOI: [https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2022-28\(1\)-07](https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2022-28(1)-07)
2. Khaskhachykh DA, Potapov VO, Kukina GO. Treatment of endometrial hyperplasia without atypia with micronized progesterone: Expected and real results. *Current Issues in Pediatrics, Obstetrics and Gynecology*. 2022;2:125–30. DOI: <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2021.2.12425>
3. Khaskhachykh DA, Potapov VO, Kukina HO. Differentiated approach to treatment of endometrial hyperplasia without atypia in women of reproductive age. *Actual Problems of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology*. 2019;2:149–55. DOI: <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2019.2.10935>
4. Gromova OL, Potapov VO, Khaskhachykh DA, Finkova OP, Gaponova OV, Kukina GO, et al. Epigenetic profile of endometrial proliferation in the different morphotypes of endometrial hyperplasia. *Reproductive Endocrinology*. 2021;57:68–78. DOI: <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2021.57.68-78>
5. Munro MG. The FIGO classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics*. 2018;143(3):393–408. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijgo.12666>
6. Trimble CL. Management of endometrial precancers. *Obstetrics & Gynecology*. 2019;133(4):676–86. DOI: <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003174>
7. Sanderson PA. Hormone therapy for the endometrium: Beyond estrogen and progesterone. *Human Reproduction Update*. 2017;23(5):595–616. DOI: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmx012>
8. Zaino RJ. Endometrial pathology. In: Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. *Cham: Springer*, 2019:419–99. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-319-46334-6_8
9. Gallos ID. Oral progestogens vs levonorgestrel-releasing intrauterine system for endometrial hyperplasia: A Cochrane systematic review. *Human Reproduction Update*. 2018;24(2):259–69. DOI: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmx039>
10. Lacey JV Jr. Endometrial carcinoma risk among women diagnosed with endometrial hyperplasia: The 34-year experience in a community-based setting. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(5):788–92. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.24.1315>
11. Orbo A. Levonorgestrel-impregnated intrauterine device as treatment for endometrial hyperplasia: A national multicenter randomized trial. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2014;121(4):477–86. DOI: <https://doi.org/10.1111/1471-0528.12508>
12. Gambrell RD Jr. Progestogen therapy for endometrial hyperplasia: Risks, benefits, and controversies. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*. 2015;42(3):429–42. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2015.05.007>
13. Antomono MYu. Mathematical processing and analysis of biomedical data. Kiev: MIC Medinform; 2018:579.
14. Orbo A, Arnes M, Lyså L, et al. HE4 is a novel tissue marker for therapy response and progesterin resistance in medium- and low-risk endometrial hyperplasia. *British Journal of Cancer*. 2016;115:725–30. DOI: <https://doi.org/10.1038/bjc.2016.247>

15. Mais V, Fais M.L., Peiretti M., Fanni D., Massa E., Carboni G., Fais G., Deo G., Angioni S. HE4 Tissue Expression as A Putative Prognostic Marker in Low-Risk/Low-Grade Endometrioid Endometrial Cancer: A Review. *Current Oncology*. 2022. Vol. 29, № 11. P. 8540–8555. DOI: <https://doi.org/10.3390/curroncol29110673>
16. Liu N., Lin W., Wang Y., Yao Z., Rivera-Colon G., Li Y., Carrick K.S., Chen H., Lucas E., Zheng W. Predicting Progesterin Therapy Response With PTEN, PAX2, and β -Catenin in Patients With Endometrioid Precancer. *International Journal of Gynecological Pathology*. 2024. Vol. 43, № 5. P. 494–505. DOI: <https://doi.org/10.1097/PGP.0000000000001008>
17. Ломакіна І.С., Мороз Н.В. Коморбідна гіперпроліферативна патологія міометрія та ендометрія у хворих з аномальними матковими кровотечами. *Одеський медичний журнал*. 2023. № 2. Р. 37–41. DOI: <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2023-2-6>
18. Таранова І.С. Клініко-морфологічні особливості гіперпроліферативних процесів ендометрія та міометрія у хворих з аномальними матковими кровотечами. *Одеський медичний журнал*. 2019. № 1. Р. 69–73. URL: http://files.odmu.edu.ua/journal/OMJ_2019.01/m191_69.pdf
19. Barr C.E., Sergeant J.C., Agnew H.J., Bolton J., McVey R.J., Crosbie E.J. Serum HE4 predicts progesterin treatment response in endometrial cancer and atypical hyperplasia: A prognostic study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2023. Vol. 130, № 6. P. 941–948. DOI: <https://doi.org/10.1111/1471-0528.17417>
15. Mais V, Fais ML, Peiretti M, Fanni D, Massa E, Carboni G, Fais G, Deo G, Angioni S. HE4 Tissue Expression as A Putative Prognostic Marker in Low-Risk/Low-Grade Endometrioid Endometrial Cancer: A Review. *Current Oncology*. 2022;29(11):8540–55. DOI: <https://doi.org/10.3390/curroncol29110673>
16. Liu N, Lin W, Wang Y, Yao Z, Rivera-Colon G, Li Y, Carrick KS, Chen H, Lucas E, Zheng W. Predicting Progesterin Therapy Response With PTEN, PAX2, and β -Catenin in Patients With Endometrioid Precancer. *International Journal of Gynecological Pathology*. 2024;43(5):494–505. DOI: <https://doi.org/10.1097/PGP.0000000000001008>
17. Lomakina IS, Moroz NV. Comorbid hyperproliferative pathology of myometrium and endometrium in patients with abnormal uterine bleeding. *Odessa Medical Journal*. 2023;2:37–41. (In Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2023-2-6>
18. Taranova IS. Clinical and morphological features of hyperproliferative processes of the endometrium and myometrium in patients with abnormal uterine bleeding. *Odessa Medical Journal*. 2019;1:69–73. (In Ukrainian). URL: http://files.odmu.edu.ua/journal/OMJ_2019.01/m191_69.pdf
19. Barr CE, Sergeant JC, Agnew HJ, Bolton J, McVey RJ, Crosbie EJ. Serum HE4 predicts progesterin treatment response in endometrial cancer and atypical hyperplasia: A prognostic study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2023;130(6):941–8. DOI: <https://doi.org/10.1111/1471-0528.17417>

Перспективи подальших досліджень

Результати дослідження створюють основу для вдосконалення підходів до діагностики, лікування та профілактики гіперплазії ендометрія, забезпечуючи покращення прогнозу для пацієнток із цією патологією. Перевірка побудованої моделі на великому обсязі фактичного матеріалу дасть можливість впровадити її результати в практичну медицину.

Prospects for further research

The results provide a foundation for improving diagnostic, treatment, and prevention strategies for EH, contributing to better patient outcomes. Further validation of the predictive model with a larger dataset will facilitate its implementation in clinical practice.

Конфлікт інтересів

Автор рукопису свідомо засвідчує відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів щодо результатів цієї роботи з фармацевтичними компаніями, виробниками біомедичних пристроїв, іншими організаціями, чиї продукти, послуги, фінансова підтримка можуть бути пов'язані з предметом наданих матеріалів або які спонсорували проведені дослідження.

Conflict of interest

The author of this manuscript declares no actual or potential conflict of interest with pharmaceutical companies, medical device manufacturers, or other organizations whose products, services, or financial support may be associated with the subject matter of this research.

Інформація про фінансування

Робота виконана за власні кошти.

Funding information

This research was conducted with personal funds and received no external financial support.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Хасхачих Дмитро Анатолійович – кандидат медичних наук, доцент кафедри акушерства та гінекології Дніпровського державного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; вул. Володимира Вернадського, буд. 9, м. Дніпро, Україна, 49044;
e-mail: docdhas@gmail.com
mob.: +38 (050) 453-00-55

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Khaskhachykh Dmytro Anatoliyovych – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Dnipro State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 9 Volodymyr Vernadsky Str., Dnipro, Ukraine, 49044;
e-mail: docdhas@gmail.com
mob.: +38 (050) 453-00-55

Внесок автора: формулювання мети роботи, проведення експериментальних досліджень, аналіз отриманих даних та їх статистична обробка, підбір літературних джерел за темою роботи, участь у проведенні експериментальних досліджень, написання тексту статті, формулювання висновків.

Author's contribution: formulation of the purpose of the work, conducting experimental research, analysis of the obtained data and their statistical processing, selection of literary sources according to the topic of the work, participation in conducting experimental research, writing the text of the article, formulating conclusions.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
21.01.2025

Отримано після рецензування
Received after review
23.02.2025

Прийнято до друку
Accepted for printing
23.02.2025

Опубліковано
Published
28.02.2025

DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-52-04>
УДК: 616.8-053.2:613.2+618.3



Особливості сенсibilізації харчовими алергенами дітей, які знаходились на BLW прикормі

Таршина К.І.¹, <https://orcid.org/0009-0007-8267-9000>, e-mail: dr.tolstikova@gmail.com

Шарикадзе О.В.¹, <https://orcid.org/0000-0001-7656-2307>, e-mail: sharikadzelena@gmail.com

Зубченко С.О.², <http://orcid.org/0000-0003-4471-4884>, e-mail: svitlanazu@gmail.com

¹Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика

Міністерства охорони здоров'я України, Київ, Україна

²Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Міністерства охорони здоров'я України, Львів, Україна

Features of sensitization to food allergens in children who were on BLW supplementation

Tarshina K.I.¹, <https://orcid.org/0009-0007-8267-9000>, e-mail: dr.tolstikova@gmail.com

Sharikadze O.V.¹, <https://orcid.org/0000-0001-7656-2307>, e-mail: sharikadzelena@gmail.com

Zubchenko S.O.², <http://orcid.org/0000-0003-4471-4884>, e-mail: svitlanazu@gmail.com

¹Shupyk National Healthcare University of Ukraine
of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

²Danylo Halytsky Lviv National Medical University
of the Ministry of Health of Ukraine, Lviv, Ukraine

Ключові слова:

Baby-led weaning, види прикорму, сенсibilізація, харчова алергія, атопічний дерматит.

Для кореспонденції:

Зубченко Світлана Олександрівна
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
Міністерства охорони здоров'я України,
кафедра клінічної імунології та алергології;

вул. Пекарська, буд. 68-б, м. Львів,
Україна, 79010;

e-mail: svitlanazu@gmail.com

© Таршина К.І., Шарикадзе О.В.,
Зубченко С.О., 2025

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Поширеність харчової алергії (ХА) стрімко зростає, особливо серед дітей раннього віку. Введення прикорму є критичним періодом у формуванні імунної толерантності до харчових алергенів. Метод Baby-led weaning (BLW), що передбачає самостійне вживання їжі немовлятами, потенційно може змінювати профіль сенсibilізації до алергенів. Вплив BLW на розвиток ХА залишається недостатньо вивченим.

Мета роботи – порівняти рівень сенсibilізації до харчових алергенів серед дітей, які отримували прикорм за методикою BLW і традиційним способом, з урахуванням наявності атопічного дерматиту (АД).

Матеріали і методи. Досліджено 120 дітей, розподілених на чотири групи залежно від типу прикорму (BLW або традиційний) та наявності АД. Рівень сенсibilізації до харчових алергенів оцінювали за допомогою панелі «Харчова-4» (22 алергени) методом імуноферментного аналізу (ІФА).

Результати та їх обговорення. Найвищі рівні сенсibilізації до харчових алергенів виявлено у дітей з АД незалежно від типу прикорму ($p = 0,301$). Водночас серед дітей без АД немовлята на BLW прикормі мали вищий рівень сенсibilізації до харчових алергенів порівняно з групою традиційного прикорму ($p = 0,015$). Сенсibilізація до білків коров'ячого молока частіше зустрічалася у дітей з АД на BLW прикормі, ніж у немовлят із традиційним прикормом. Також у дітей, які отримували BLW, частіше виявляли сенсibilізацію до додаткових харчових алергенів. Окрім цього, рівень загального IgE у дітей без АД, які отримували BLW прикорм, був вищим, ніж у дітей на традиційному прикормі ($p = 0,029$).

Висновки. Немовлята на BLW прикормі, незалежно від наявності АД, демонструють підвищену схильність до сенсibilізації харчовими алергенами порівняно з традиційним прикормом. Це вказує на необхідність подальших досліджень щодо безпечності BLW у контексті розвитку ХА.

Для цитування:

Таршина К.І., Шарикадзе О.В., Зубченко С.О. Особливості сенсibilізації харчовими алергенами дітей, які знаходились на BLW прикормі. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина*. 2025. Т. 33. № 1(52). С. 48–58. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-52-04>

Key words:

Baby-led weaning, types of complementary feeding, sensitization, food allergy, atopic dermatitis.

For correspondence:

Zubchenko Svitlana Oleksandrivna
Danylo Halytsky Lviv National Medical
University of the Ministry of Health of
Ukraine, Department of Clinical Immunology and Allergology;
69-b Pekarska Str., Lviv, Ukraine, 79010;
e-mail: svitlanazu@gmail.com

© Tarshina K.I., Sharikadze O.V.,
Zubchenko S.O., 2025

ABSTRACT

Background. The prevalence of food allergy (FA) is rapidly increasing, particularly among young children. The introduction of complementary feeding is a critical period for the development of immune tolerance to food allergens. Baby-led weaning (BLW), a feeding method that allows infants to self-feed, may potentially alter the sensitization profile to allergens. However, the impact of BLW on FA development remains insufficiently studied.

Purpose – to compare the level of sensitization to food allergens among children introduced to complementary feeding using the BLW method versus the traditional approach, considering the presence of atopic dermatitis (AD).

Materials and Methods. A total of 120 children were examined and divided into four groups based on the type of complementary feeding (BLW or traditional) and the presence of AD. Sensitization to food allergens was assessed using the «Food-4» panel (22 allergens) by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

Results. The highest levels of sensitization to food allergens were observed in children with AD, regardless of the feeding method ($p = 0.301$). However, among children without AD, infants following the BLW method had a significantly higher level of sensitization to food allergens compared to those receiving traditional complementary feeding ($p = 0.015$). Sensitization to cow's milk proteins was more frequently detected in BLW-fed infants with AD compared to children with AD on traditional complementary feeding. Additionally, BLW-fed infants showed sensitization to a wider range of food allergens. Furthermore, among children without AD, those following the BLW method had higher total IgE levels than those on traditional complementary feeding ($p = 0.029$).

Conclusions. Infants introduced to complementary feeding via the BLW method, regardless of the presence of AD, exhibit a higher tendency toward food allergen sensitization compared to those following traditional feeding. These findings highlight the need for further research on the safety of BLW in the context of FA development.

For citation:

Tarshina KI, Sharikadze OV, Zubchenko SO. Features of sensitization to food allergens in children who were on BLW supplementation. *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine.* 2025;33(1(52)):48–58.
DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-52-04>

ВСТУП

Харчова алергія (ХА) є однією з важливих проблем охорони здоров'я в усьому світі. За останні два десятиліття поширеність ХА зростає, особливо серед дитячої популяції [1]. Хоча деякі види харчової сенсibiлізації з віком можуть зникати, однак алергія на горіхи та арахіс часто зберігається у дорослому віці [1, 2]. Є також дані, що сенсibiлізація дитини раннього віку до білків коров'ячого молока з віком ймовірно переростає у сенсibiлізацію до алергенів кліщів домашнього пилу (КДП) [3, 4]. Тому харчування немовлят, особливо в період введення прикорму після шестимісячного віку, є ключовим не лише для здорового когнітивного та фізичного розвитку, а й для запобігання розвитку ХА та маніфестації atopічної патології.

Сьогодні поруч із традиційним видом прикорму все більшої популярності набирає відлучення від грудей під керівництвом дитини (англ. *baby-led weaning, BLW*). Метод BLW дозволяє немовлятам самостійно керувати процесом харчування, заохочуючи незалежність у виборі продуктів харчування та кількості їжі, яку вони з'їдають [5].

Очевидним стає факт, що немовля на BLW прикормі може отримувати фактично більше продуктів з алергенними властивостями, зокрема і з так званими

INTRODUCTION

Food allergy (FA) is a significant global public health concern. Over the past two decades, the prevalence of FA has been rising, particularly among children [1]. While certain types of food sensitization may diminish with age, allergies to nuts and peanuts often persist into adulthood [1, 2]. Additionally, studies suggest that early-life sensitization to cow's milk proteins may later transition into sensitization to house dust mite (HDM) allergens [3, 4]. Therefore, infant nutrition – especially during the complementary feeding period after six months of age – is crucial not only for healthy cognitive and physical development but also for preventing FA and the onset of atopic diseases.

Alongside traditional complementary feeding, an alternative approach known as Baby-led Weaning (BLW) is gaining popularity. BLW allows infants to self-regulate their feeding process, promoting independence in food selection and portion sizes [5].

It is evident that infants on a BLW diet may be exposed to a wider variety of allergenic foods, including so-called «hidden» allergens. Currently, only a limited number of studies suggest no significant association between BLW and an increased risk of FA.

«прихованими» алергенами. На сьогодні є невелика кількість досліджень, що свідчать про відсутність зв'язку між BLW прикормом і ризиком розвитку ХА.

Мета роботи – порівняти рівень сенситілізації до харчових алергенів серед дітей, які отримували прикорм за методикою BLW і традиційним способом, з урахуванням наявності atopічного дерматиту (АД).

Objective – to determine and compare the levels of sensitization to different groups of allergens among children following the BLW and traditional complementary feeding approaches, taking into account the presence of atopy.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

MATERIALS AND METHODS

Дослідження виконано у 2023–2025 рр. на клінічних базах кафедри педіатрії, дитячих інфекційних хвороб, імунології та алергології у Національному університеті охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика та Комунальному некомерційному підприємстві «Київський міський пологовий будинок № 2» у м. Києві відповідно до принципів сьомого перегляду Гельсінської декларації прав людини (2013), Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та відповідно до законів України. Отримано згоду Комісії з етики та академічної доброчесності Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика (протокол №4 від 27.04.2023). У статті використані дані 3-го блоку питань авторської анкети «Особливості вигодовування дитини», яка проводилась серед 545 українських матерів щодо вигодовування немовлят у рамках наукової роботи. Попередні дані опрацьованих 502 анкет були опубліковані [6].

Для виконання даного етапу дослідження було виокремлено 120 дітей, віком 1 рік 6–7 місяців, яким з 6 місяців поряд з грудним вигодовуванням давали BLW прикорм (60 осіб), і традиційний прикорм (60 осіб). З усіма матерями даних дітей була підписана інформована згода. Залежно від наявності проявів АД усі діти були поділені на групи:

1 група – діти на BLW прикормі з клінічними проявами atopічного дерматиту (30 осіб);

2 група – здорові діти на BLW прикормі без ускладненого сімейного анамнезу за atopією (30 осіб).

3 група – діти на традиційному прикормі з клінічними проявами atopічного дерматиту (30 осіб);

4 група – здорові діти на традиційному прикормі без ускладненого сімейного анамнезу за atopією (30 осіб).

Прояви АД оцінювали за допомогою клінічних критеріїв, встановлених Hanifin і Rajka [7], тяжкість перебігу АД – за індексом SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis) [8]. Діти з тяжким перебігом АД підлягали критеріям виключення. Дослідження біологічного матеріалу проводили двічі – до та через 12 місяців після введення прикорму у МЛ «Діла», виконували комплексні дослідження харчових алергенів «Харчо-ва-4» 22 алергени імуноферментним методом (ІФА), (Polycheck®, Germany).

Отримані результати статистично оцінювали за t-критерієм Стюдента. Дані подано у вигляді середнього арифметичного (М) за результатами кожного дослідження ± стандартне відхилення (SD). Достовірними вважалися відмінності при $p < 0,05$ (95,5%). Дисперсійний аналіз отриманих результатів проводили за допомогою комп'ютерної програми «JASP».

This study was conducted between 2023 and 2025 at the clinical bases of the Department of Pediatrics, Pediatric Infectious Diseases, Immunology, and Allergology of P.L. Shupyk National University of Healthcare and at the Kyiv City Pediatric Hospital № 2 in accordance with the 7th revision of the Declaration of Helsinki (2013), the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine, and Ukrainian legislation. Approval was obtained from the Ethics Committee of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine (Protocol No. 4 dated April 27, 2023). The study utilizes data from the third section of the author's questionnaire titled «Infant Feeding Practices», which was administered to 545 Ukrainian mothers as part of a scientific research project. Preliminary results from 502 processed questionnaires have been previously published [6].

For this phase of the study, 1 year 6–7 months, 120 children were selected. Starting from 6 months of age, they received either BLW (60 children) or traditional complementary feeding (60 children) in addition to breastfeeding. Informed consent was obtained from all mothers. Based on the presence of atopic dermatitis (AD), children were divided into the following groups:

Group 1 – Children on BLW with clinical manifestations of AD (n = 30).

Group 2 – Healthy children on BLW without a family history of atopy (n = 30).

Group 3 – Children on traditional complementary feeding with clinical manifestations of AD (n = 30).

Group 4 – Healthy children on traditional complementary feeding without a family history of atopy (n = 30).

The presence of AD was assessed based on Hanifin and Rajka's clinical criteria [7], and disease severity was determined using the SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis) index [8]. Children with severe AD were excluded from the study.

Biological sample analysis was performed twice: before and 12 months after introducing complementary feeding at Dila Medical Laboratory (ML «Dila»). Food allergen sensitization was assessed using the «Food-4» panel (22 allergens) by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) (Polycheck®, Germany).

The obtained results were analyzed using Student's t-test and presented as mean (M) ± standard deviation (SD). Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$ (95.5%). ANOVA (analysis of variance) was conducted using the JASP statistical software.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

RESULTS AND DISCUSSION

Аналіз анкетних даних нашого дослідження щодо найпоширеніших продуктів харчування з алергенними компонентами, які пропонували немовлятам для BLW прикорму подано в таблиці 1.

An analysis of questionnaire data regarding the most common allergenic food products offered to infants during BLW complementary feeding is presented in Table 1.

Таблиця 1. Продукти харчування з алергенними компонентами, які споживали немовлята на BLW прикормі
Table 1. Food Products with Allergenic Components Consumed by Infants on BLW Weaning

Продукт / Product	Кількість дітей Number of Children (n = 60)	Кількість прийомів на тиждень Frequency per Week
Яйце куряче / Chicken egg	58 (96,7%)	2–3
Йогурт та/або сири з коров'ячого молока Yogurt and/or cheeses made from cow's milk	55 (91,7%)	3–4
Арахісове масло / Peanut butter	48 (80,0%)	1–2
Масло з інших горіхів / Other nut butters	32 (53,3%)	1–2
Пшениця / Wheat	60 (100%)	5–7
Подріблені риба та/або молюски Finely chopped fish and/or shellfish	54 (90,0%)	1–2
Соеві продукти / Soy products	21 (35,0%)	2–3

Як і очікувалося, пшеницю у вигляді різних страв пропонували для прикорму усім немовлятам групи дослідження на BLW прикормі щоденно впродовж тижня. Також досить часто діти споживали яйця курячі та йогурт або/і сири з коров'ячого молока. Майже половина дітей споживали рибу/морепродукти, арахісове масло та трохи рідше масло інших горіхів, однак лише 1–2 рази на тиждень. Цікавим виявився факт, що дані продукти значно частіше вказували при опитуванні матері, що проживали в центральних, східних, південних регіонах України, на відміну від західних регіонів, де ці продукти вказували рідше. Тобто має місце факт географічних особливостей їжі для немовлят на BLW прикормі. Щодо сої, то цей продукт найменше користувався популярністю серед українських матерів для BLW прикорму (35,0%). Немовлятам на традиційному прикормі поступово вводили м'ясо (курку, кроля, яловичину); каші (гречка, сочевиця, рис, булгур) на воді або на грудному молоці; коров'яче молоко до каш вводилось поступово у розведенні з водою; жовток і білок курячого яйця (розтерті на грудному молоці); овочі та фрукти (морква, буряк, кабачок, цвітна та білокачанна капуста, броколі, яблуко, банан, груша); кисло-молочні продукти (творог, йогурт, кефір).

У виокремлених групах дослідження нами проаналізовано дані попереднього анкетного опитування батьків (на підставі розробленої анкети) про наявність проявів реакцій гіперчутливості на харчові продукти чи ХА у дітей (рис 1).

Найчастіше прояви реакцій гіперчутливості за суб'єктивною оцінкою батьків були в 1-й групі дітей на BLW прикормі з АД. При цьому порівню батьки відзначили наявність відповідних реакцій у 2-й і 3-й групах, тобто кількість дітей на BLW прикормі без АД була аналогічною групі на традиційному прикормі з АД ($p = 1,00$). У свою чергу здорові діти на традиційному прикормі без ускладненого сімейного анамнезу за atopією характеризувалися найнижчою частотою проявів реакцій гіперчутливості порівняно

As expected, wheat in various dishes was offered daily throughout the week to all infants in the BLW weaning study group. Eggs and yogurt and/or cheeses made from cow's milk were also frequently consumed. Nearly half of the infants consumed fish/seafood, peanut butter, and slightly less frequently, other nut butters, although only 1–2 times per week. An interesting finding was that these foods were more frequently reported in surveys by mothers living in the central, eastern, and southern regions of Ukraine, compared to the western regions, where these foods were mentioned less often. This suggests the presence of geographical dietary differences in infants on BLW weaning. Regarding soy, this product was the least popular among Ukrainian mothers for BLW weaning (35.0%). Infants on traditional complementary feeding were gradually introduced to meat (chicken, rabbit, beef); porridges (buckwheat, lentils, rice, bulgur) prepared with water or breast milk; cow's milk was gradually added to porridges in a diluted form with water; egg yolk and egg white (mashed with breast milk); vegetables and fruits (carrot, beetroot, zucchini, cauliflower, white cabbage, broccoli, apple, banana, pear); and fermented dairy products (cottage cheese, yogurt, kefir).

In the selected study groups, we analyzed the data from a preliminary parental questionnaire (based on a developed survey) regarding the presence of hypersensitivity reactions to food products or food allergies (FA) in children, as shown in Figure 1.

As seen in the figure 1, hypersensitivity reactions were most frequently reported by parents in Group 1, which included children on the BLW (baby-led weaning) diet with atopic dermatitis (AD). Meanwhile, the frequency of reported reactions in Groups 2 and 3 was equal, meaning that children on the BLW diet without AD exhibited similar hypersensitivity reaction rates as those on traditional weaning with AD ($p = 1.00$). In contrast, healthy children on traditional weaning without a complicated family history of atopy showed the lowest frequency of hypersensitivity reactions compared to Groups 1 ($p = 0.004$), 2 ($p = 0.023$), and

з 1-ю ($p = 0,004$), 2-ю ($p = 0,023$) та 3-ю ($p = 0,023$) групами. Це вказувало на те, що вид вигодовування може впливати на появу реакцій гіперчутливості.

3 ($p = 0,023$). These findings suggest that the type of feeding method may influence the development of hypersensitivity reactions.

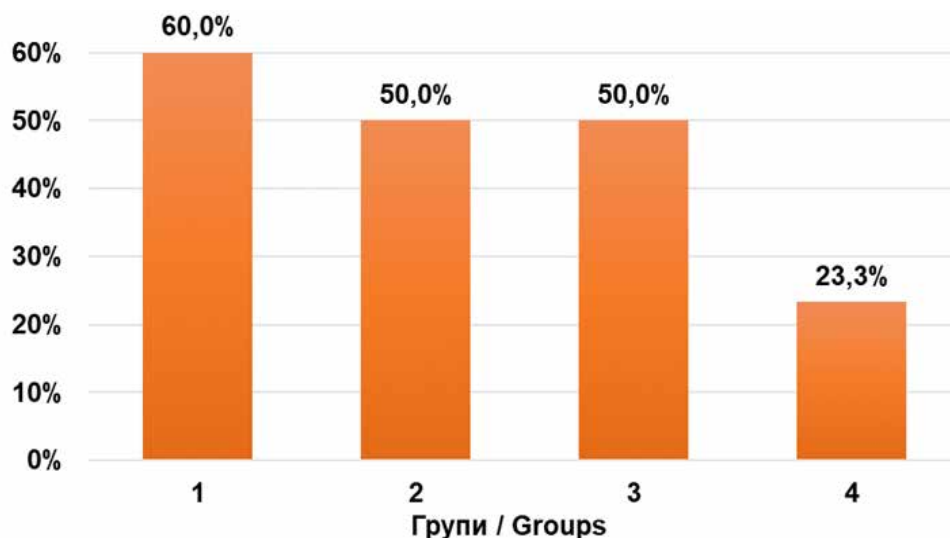


Рис 1. Порівняльний аналіз проявів реакцій гіперчутливості на продукти харчування у дитини за даними батьків (результати попереднього анкетування)

Fig. 1. A comparative analysis of hypersensitivity reactions to food in children based on parental reports (results of the preliminary questionnaire)

Клінічні прояви харчової гіперчутливості, за даними анкетування батьків (60 анкет), найчастіше включали розлади випорожнень (закрепи, періодичну діарею) у 42 (70,0%) осіб, метеоризм – у 36 (60,0%) осіб, відчуття дискомфорту або бурчання в животі – у 32 (53,3%) осіб, почервоніння та висипи на обличчі, кінцівках і животі – у 22 (36,7%) немовлят. Меншою мірою також були зафіксовані: блювання – 8 (13,3%) дітей, біль у животі – 6 (10,0%), свербіж – 5 (8,3%), локальний ангіонабряк губ у двох (3,3%) і по одному випадку хейліту і гінгівіту (1,7%). У більшості випадків ці симптоми проявлялися у комбінаціях.

На наступному етапі ми провели серологічні дослідження специфічних IgE до харчових алергенів і порівняли їх у групах дослідження (рис. 2). За цими даними кількість сенсibilізованих дітей у всіх групах була меншою, ніж за оцінкою батьків. Розбіжність між лабораторно визначеною сенсibilізацією до харчових алергенів і суб'єктивною оцінкою батьків можна пояснити тим, що будь-які прояви дерматиту на шкірі батьки часто асоціюють з ХА, а в багатьох випадках діагнози АД і ХА вважають як одне захворювання. Таке бачення батьків часто призводить до безпідставних елімінаційних дієт, у результаті чого організм дитини може мати дефіцит необхідних для росту і розвитку макро- та мікронутрієнтів.

Результати аналізу показали, що найвищий рівень сенсibilізації до харчових алергенів виявлено у немовлят 1-ї та 3-ї груп з АД, незалежно від типу прикорму, при цьому різниця між групами не була статистично значущою ($p = 0,301$). Водночас, серед дітей 2-ї групи, які отримували прикорм за методом BLW без АД, спостерігався значно вищий рівень сенсibilізації харчовими алергенами порівняно з дітьми 4-ї групи, які отримували традиційний прикорм без анамнезу АД ($p = 0,015$).

According to the parental questionnaire (60 responses), the most common clinical manifestations of food hypersensitivity included stool disorders (constipation, periodic diarrhea) in 42 children (70.0%), bloating in 36 (60.0%), abdominal discomfort or rumbling in 32 (53.3%), and redness or rashes on the face, limbs, and abdomen in 22 (36.7%) infants. Less frequently reported symptoms included vomiting in 8 children (13.3%), abdominal pain in 6 (10.0%), itching in 5 (8.3%), localized angioedema of the lips in 2 (3.3%), and single cases of cheilitis and gingivitis (1.7%). In most cases, these symptoms appeared in combinations.

At the next stage, we conducted serological testing for specific IgE to food allergens and compared the results among the study groups (Figure 2). The number of sensitized children in all groups was lower than estimated by the parents. The discrepancy between laboratory-determined sensitization to food allergens and parental subjective assessment may be explained by the fact that any skin dermatitis symptoms are often perceived by parents as food allergies. Additionally, atopic dermatitis (AD) and food allergies (FA) are often regarded as a single condition. This parental perception frequently leads to unnecessary elimination diets, which may result in a deficiency of essential macro- and micronutrients needed for a child's growth and development.

The results indicate that the highest level of sensitization to food allergens was observed in infants from Groups 1 and 3, both of whom had atopic dermatitis (AD), regardless of the type of complementary feeding. However, the difference between these groups was not statistically significant ($p = 0.301$). At the same time, children in Group 2, who received baby-led weaning (BLW) without AD, had a significantly higher level of food allergen sensitization compared to children in Group 4, who received traditional complementary feeding without a history of AD ($p = 0.015$).

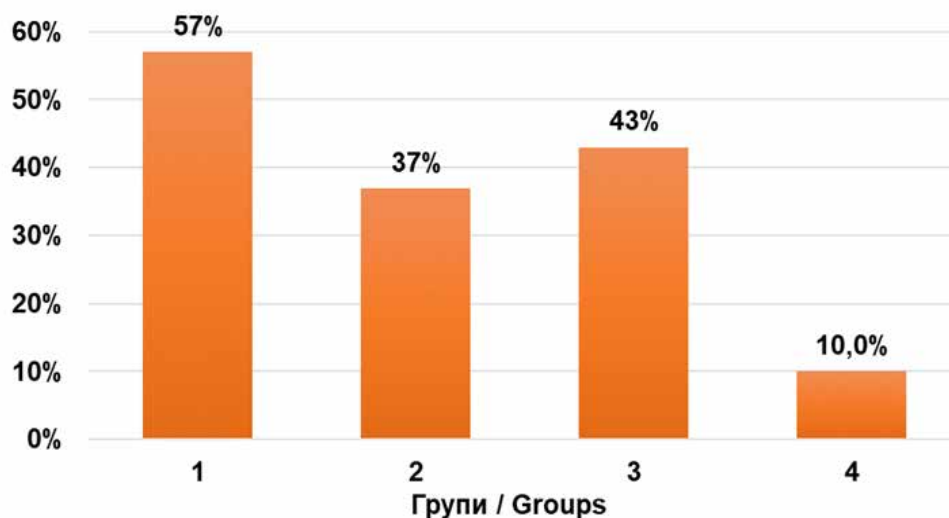


Рис 2. Порівняльний аналіз рівнів сенситизації до харчових алергенів у дітей груп дослідження
Fig. 2. Comparative analysis of food allergen sensitization levels among children in the study groups

Ці дані вказують на два факти: по-перше, діти з проявами АД частіше сенситизуються харчовими алергенами, що клінічно може відобразитись різними проявами харчової гіперчутливості; по-друге, немовлята на BLW прикормі незалежно від наявності АД мають більшу сенситизацію харчовими алергенами.

Проведений аналіз специфічних IgE до продуктів харчування у дітей із сенситизацією до харчових алергенів (дані наведено в табл. 2).

These findings highlight two key points. First of all, children with AD are more frequently sensitized to food allergens, which may clinically manifest as various symptoms of food hypersensitivity. Secondary, infants on BLW, regardless of AD presence, appear to be more prone to food allergen sensitization.

A detailed analysis of specific IgE to food allergens in sensitized children is presented in Table 2.

Таблиця 2. Розподіл специфічних IgE до продуктів харчування у дітей із сенситизацією до харчових алергенів
Table 2. Distribution of Specific IgE to Food Allergens in Sensitized Children

Специфічні IgE / Specific IgE	1 група / 1 group (n=30)	2 група / 2 group (n=30)	3 група / 3 group (n=30)	4 група / 4 group (n=30)
Усього сенситизованих дітей Total sensitized children	17 (56,7%)	11 (36,7%)	13 (43,3%)	3 (10,0%)
Молоко коров'яче (f5) / Cow's milk (f5)	14	8	10	2
Казеїн nBos d 8 (f78) / Casein nBos d 8 (f78)	2	0	1	0
Яєчний білок (f1) / Egg white (f1)	4	1	2	2
Яєчний жовток (f75) / Egg yolk (f75)	0	1	0	0
Тріска (f3) / Codfish (f3)	1	0	2	0
Креветка (f24) / Shrimp (f24)	2	2	0	0
М'ясо курки (f83) / Chicken meat (f83)	1	1	1	0
Морква (f31) / Carrot (f31)	1	0	0	0
Пшениця (f4) / Wheat (f4)	1	0	1	0
Вівсянка (f7) / Oats (f7)	1	1	2	0
Соя (f14) / Soy (f14)	2	1	0	0
Арахіс (f13) / Peanut (f13)	2	1	0	0
Ліщина (f17) / Hazelnut (f17)	2	0	0	0
Мигдаль (f20) / Almond (f20)	1	1	0	0
Кунджут (f10) / Sesame (f10)	1	2	0	0

Як і очікувалося, найчастіше виявлена сенситизація до коров'ячого молока, причому у дітей усіх 4-х груп. Хоча статистично вірогідної різниці нами не визначено, однак, частіше виявлена сенситизація до коров'ячого молока серед немовлят 1-ї групи на BLW прикормі з АД, порівняно з групами дітей на BLW прикормі без АД і на традиційному прикормі з проявами АД. Це може сигналізувати на асоціацію

As expected, the most commonly detected sensitization was to cow's milk across all four groups. Although no statistically significant differences were found, sensitization to cow's milk was more frequently observed in infants from Group 1 (BLW with AD) compared to those in Group 2 (BLW without AD) and Group 3 (traditional weaning with AD). This may indicate a potential association between BLW feeding, food allergies (FA),

BLW прикорму з ХА та АД. Ми також звернули увагу, що у дітей 2-ї групи на BLW прикормі без АД, рівень сенсibilізації до коров'ячого молока був подібним до 3-ї групи дітей на традиційному прикормі з АД. Мажорний компонент казеїн nBos d8 також частіше виявлений у немовлят на BLW прикормі з клінічними проявами АД. Подібні результати отримали і щодо сенсibilізації до яєчного білка. На відміну від немовлят на традиційному вигодовуванні, у дітей 1-ї та 2-ї дослідних груп, які отримували BLW, була додатково виявлена сенсibilізація до інших харчових алергенів, які відповідали зазначеному батьками при опитуванні різновиду продуктів і складників продуктів харчування для BLW.

Нами також визначено та проаналізовано показники загального сироваткового IgE у дослідних групах (рис. 3).

and AD. Furthermore, the level of cow's milk sensitization in Group 2 (BLW without AD) was similar to that in Group 3 (traditional weaning with AD). The major allergenic component, casein nBos d8, was also more frequently detected in infants on BLW with clinical manifestations of AD. Similar patterns were observed for egg white sensitization. Unlike infants on traditional weaning, children in Groups 1 and 2, who received BLW, also showed additional sensitization to other food allergens. These allergens corresponded to the food varieties and ingredients identified by parents in the questionnaire as being part of the BLW diet.

We also analyzed total serum IgE levels in the study groups, as shown in Figure 3.

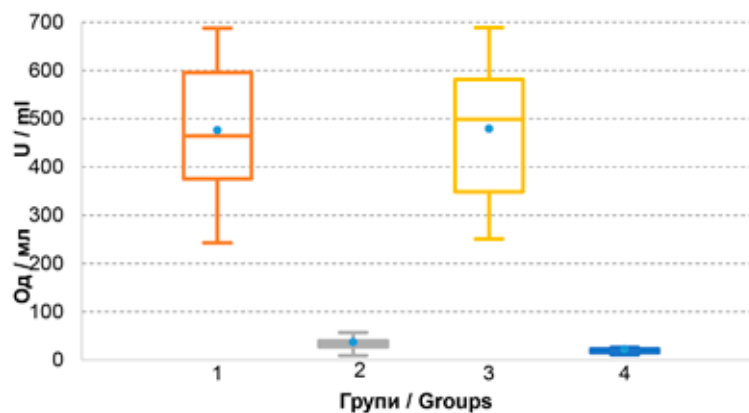


Рис 3. Порівняльний аналіз рівня загального сироваткового IgE у дітей груп дослідження, Од/мл
Fig. 3. Acomparative analysis of total serum IgE levels in children from the study groups, measured in Od/ml

Як видно з рис. 3, в межах вікової норми (< 24 Од/мл) цей показник спостерігався лише у немовлят, які отримували традиційний прикорм без АД. Натомість у дітей 1-ї та 3-ї груп з АД, незалежно від типу прикорму, значення загального IgE були підвищені в середньому в 19 разів і без достовірної різниці між групами ($p = 0,593$). Водночас у дітей 2-ї групи, які отримували прикорм за методом BLW без АД, рівень загального IgE був підвищений більше ніж, у 2,5 разу порівняно з дітьми 4-ї групи, які отримували традиційний прикорм без АД ($p = 0,029$). Отримані дані підтверджують наявність atopії у дітей з АД і реакційний механізм формування ХА, зокрема у дітей без проявів АД на BLW прикормі.

Важливо, що в період прикорму грудне вигодовування або дитячі суміші все ще залишаються невід'ємною частиною раціону немовляти принаймні до 12-ти місячного віку [9].

BLW сприяє більш ранній інтеграції немовлят у сімейну їжу, споживанні менш вибагливої їжі, швидкому формуванню навичок і самостійності тощо. Разом з переліченими перевагами BLW забезпечує раннє надходження в дитячий організм продуктів з алергенними властивостями, причому не завжди в контрольованій батьками кількості [10,11]. Відомо, що понад 90% харчових алергій спричинені алергенними компонентами яєць (білок/жовток), арахісу, коров'ячого молока, сої, горіхів, молюсків, риби або пшениці [12]. Прикладами їжі з даними продуктами, які зазвичай

From the figure 3, it is evident that within the age-appropriate norm (< 24 Od/ml), this indicator was observed only in infants receiving traditional complementary feeding without AD. In contrast, children in Groups 1 and 3 with AD, regardless of the type of complementary feeding, had total IgE levels elevated on average 19 times, with no significant difference between the groups ($p = 0.593$). Meanwhile, children in Group 2, who received BLW feeding without AD, had total IgE levels more than 2.5 times higher compared to children in Group 4, who received traditional feeding without AD ($p = 0.029$). These findings confirm the presence of atopy in children with AD and the IgE-mediated mechanism in the development of food allergies, including in children without AD on BLW feeding.

It is important to note that during the complementary feeding period, breastfeeding or infant formula remains an essential part of an infant's diet at least until the age of 12 months [9]. BLW promotes earlier integration of infants into family meals, less selective eating, faster skill development, and independence. However, alongside these advantages, BLW introduces allergenic foods into the infant's diet earlier, sometimes without controlled amounts by the parents [10, 11]. It is known that over 90% of food allergies are caused by allergens in eggs (white/yolk), peanuts, cow's milk, soy, nuts, mollusks, fish, or wheat [12]. Examples of foods commonly offered as part of BLW include omelets or hard-

пропонують як BLW прикорм, є омлет або зварене на круто яйце; кекси чи млинці з арахісовим або горіховим маслом; жирний йогурт і м'які сири з низьким вмістом натрію (рікотта, маскарпоне та моцарелла), які пропонують дитині як спосіб введення коров'ячого молока; пшениця у м'яких млинцях, тостах або вафлях; подрібнені риба та/або молюски, приготовлені в оладках або подані в соусі до пасти та інші. У США (2021) та Європі (2021) розроблені спеціальні рекомендації щодо годування немовлят, спрямовані на профілактику ХА, де рекомендують поступове введення алергенних твердих продуктів у перший рік життя [13,14].

В Україні немає відповідних рекомендацій щодо BLW прикорму та принципів введення алергенних продуктів дітям раннього віку. Клінічний протокол медичного огляду за здоровою дитиною від 20.03.2008 р. не містить відповідної інформації. За опрацьованими нами анкетними даними більшість матерів отримували інформацію про BLW прикорм самостійно на форумах або від педіатрів чи сімейних лікарів і керувались європейськими рекомендаціями 2021 року [6].

У літературі дискутуються питання щодо раннього введення для прикорму немовляти алергенних продуктів харчування. За даними метааналізу 19 систематичних оглядів, проведеного Soriano V. та співавт. (2023), є достовірні докази того, що введення арахісу та яєць на першому році життя знижує ризик ХА на арахіс і яйця [15]. Однак дослідження для арахісу проводились переважно в кавказьких країнах з високим рівнем доходу [16,17]. За висновком експертів, можливість екстраполяції результатів цих досліджень на різні групи населення є обмеженою. Аналогічно, як і для коров'ячого молока, горіхів, кунжуту та молюсків потрібні більш оригінальні дослідження.

Як показали результати нашого дослідження, найвищі рівні сенситізації до харчових алергенів виявлені у дітей 1-ї та 3-ї груп з АД, незалежно від типу прикорму без статистично значущої різниці між групами ($p = 0,301$). Цей результат, у принципі, очікуваний і підтверджується подібними результатами багатьох описаних досліджень [18, 19]. Однак, серед немовлят, які отримували прикорм за методом BLW без АД, спостерігався значно вищий рівень сенситізації харчовими алергенами порівняно з немовлятами 4-ї групи, які отримували традиційний прикорм без анамнезу АД ($p = 0,015$), що вказувало на асоціативний зв'язок саме з видом прикорму. Додатковим отриманим результатом, що може сигналізувати про асоціацію BLW прикорму з ХА, було й те, що частіше виявлена сенситізація до коров'ячого молока серед немовлят 1-ї групи на BLW прикормі з АД, порівняно з групами дітей на BLW прикормі без АД, і на традиційному прикормі з проявами АД. Як підтвердження зазначеного, також виявлено, що у дітей 2-ї групи на BLW прикормі без АД, рівень сенситізації до алергенів коров'ячого молока був подібним до 3-ї групи дітей на традиційному прикормі з АД. Окрім цього у дітей 1-ї та 2-ї дослідних груп, які отримували BLW, була додатково виявлена сенситізація до інших харчових алергенів, які відповідали зазначеному батьками при опитуванні різновиду продуктів і складників продуктів харчування для BLW. Нами також визначено, що у дітей 2-ї групи, які отримували прикорм за методом

boiled eggs, cakes or pancakes with peanut or nut butter, fatty yogurt, and soft cheeses with low sodium (ricotta, mascarpone, mozzarella), which are used to introduce cow's milk, wheat in soft pancakes, toast, or waffles, and minced fish and/or mollusks in patties or pasta sauce, among others. In the USA (2021) and Europe (2021), specific recommendations for infant feeding aimed at preventing food allergies have been developed, suggesting the gradual introduction of allergenic solid foods during the first year of life [13, 14].

In Ukraine, there are no relevant recommendations regarding BLW and the introduction of allergenic foods to infants. The clinical protocol for the medical examination of healthy children (dated March 20, 2008) does not include such information. According to the surveys we conducted, most mothers learned about BLW independently from forums or pediatricians and family doctors, following European recommendations from 2021 [6].

There is ongoing debate in the literature about the early introduction of allergenic foods in infant feeding. A meta-analysis of 19 systematic reviews by Victoria X. Soriano et al. (2023) provides strong evidence that introducing peanuts and eggs during the first year of life reduces the risk of peanut and egg allergies [15]. However, studies on peanuts were mostly conducted in high-income countries with a Caucasian population [16, 17]. Experts conclude that the applicability of these findings to different populations is limited. Similarly, more original studies are needed for cow's milk, nuts, sesame, and mollusks.

Our study results showed that the highest levels of food allergen sensitization were observed in children from Groups 1 and 3 with AD, regardless of the type of complementary feeding, with no statistically significant difference between the groups ($p = 0.301$). This result is expected and supported by similar findings in other studies [18, 19]. However, among infants who received BLW feeding without AD, there was a significantly higher level of food allergen sensitization compared to those in Group 4 (traditional feeding without a history of AD), indicating an association with the type of feeding. An additional result suggesting an association between BLW feeding and food allergies was that sensitization to cow's milk was more frequently found in infants from Group 1 (BLW with AD) compared to those in Group 2 (BLW without AD) and Group 3 (traditional feeding with AD). Furthermore, it was observed that the level of sensitization to cow's milk allergens in Group 2 was similar to that in Group 3, indicating the possible role of BLW in this process. Additionally, children in Groups 1 and 2, who received BLW, showed additional sensitization to other food allergens that corresponded to those listed by parents in the questionnaire regarding food varieties and ingredients for BLW. We also found that children in Group 2, who received BLW feeding without AD, had elevated total IgE levels compared to children in Group 4, suggesting the IgE-mediated mechanism in the development of food allergies.

BLW без АД, рівень загального IgE був вище вікової норми порівняно з дітьми 4-ї групи на традиційному прикормі без АД ($p = 0,029$), що може вказувати на реакційний механізм формування ХА.

ВИСНОВКИ

Таким чином, отримані нами результати дослідження при спостереженні за даними групами вказують, що немовлята на BLW прикормі, незалежно від наявності АД, більше схильні до сенсibilізації харчовими алергенами. Дітям на BLW прикормі з проявами реакцій гіперчутливості до харчових продуктів рекомендовано дослідження специфічних IgE до харчових алергенів для корекції щоденного меню – прикорму і профілактики розвитку ХА.

Використання даних результатів дослідження може бути застосовано у практичній діяльності лікарів-педіатрів і сімейних лікарів. Вбачається потреба у створенні національних рекомендацій щодо введення BLW прикорму з адаптацією їх до локальних харчових звичок і харчової поведінки.

CONCLUSIONS

Thus, the results of our study indicate that infants on BLW weaning, regardless of the presence of AD, are more prone to sensitization to food allergens. For children on BLW weaning who exhibit hypersensitivity reactions to food products, testing for specific IgE to food allergens is recommended to adjust their daily diet, including complementary feeding, and to prevent the development of FA.

The findings of this study can be applied in the practical work of pediatricians and family doctors. There is a need to develop national guidelines for the introduction of BLW complementary feeding, adapting them to local dietary habits and feeding behaviors.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Lee E.C.K., Trogen B., Brady K., Ford L.S., Wang J. The natural history and risk factors for the development of food allergies in children and adults. *Current Allergy and Asthma Reports*. 2024. № 24. P. 121–131. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11882-024-01131-3>
2. Kim M., Lee J.Y., Yang H.K., Won H.J., Kim K., Kim J., Ahn K. The Natural Course of Immediate-Type Cow's Milk and Egg Allergies in Children. *International archives of allergy and immunology*. 2020. № 181(2). P. 103–110. DOI: <https://doi.org/10.1159/000503749>
3. Mehaudy R., Jáuregui M.B., Vinderola G., Guzmán L., Martínez J., Orsi M., Parisi C. Cow's milk protein allergy; new knowledge from a multidisciplinary perspective. *Archivos argentinos de pediatría*. 2022. № 120(3). P. 200–206. DOI: <https://doi.org/10.5546/aap.2022.eng.200>
4. Vandenplas Y., Broekaert I., Domellöf M., Indrio F., Lapillonne A., Pienar C., Ribes-Koninckx C., Shamir R. ESPGHAN position paper on the diagnosis, management and prevention of cow's milk allergy. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2023. DOI: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000003897>
5. Arslan N., Kurtuncu M., Turhan P.M. The effect of baby-led weaning and traditional complementary feeding trainings on baby development. *Journal of pediatric nursing*. 2023. № 73. P. 196–203. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pedn.2023.09.006>
6. Tarshyna K.I., Sharikadze O.V. Comparative analysis of indicators of micronutrients and protein metabolism in children on different types of complementary foods. *Problems of Clinical Pediatrics*. 2024. № 1(63). P. 8–14. DOI: <https://doi.org/10.37321/immunology.2024.2-05>
7. Hanifin J.M., Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Dermato-Venereologica*. 1980. № 92. P. 44–47. DOI: <https://doi.org/10.2340/00015555924447>
8. Hübenthal M., Dai C., Brown S.J., Heinrich L., Kind B., Harder I., Schmitt J., Werfel T., Weidinger S. Mapping SCORing of Atopic Dermatitis (SCORAD) and objective SCORAD to the Eczema Area and Severity Index to facilitate large-scale meta-analyses of molecular data. *The British journal of dermatology*. 2024. № 191(4). P. 637–639. DOI: <https://doi.org/10.1093/bjd/ljae232>
9. Boswell N. Complementary Feeding Methods-A Review of the Benefits and Risks. *International journal of environmental research and public health*. 2021. № 18(13). P. 7165. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph18137165>
10. Pearce J., Rundle R. Baby-led weaning: A thematic analysis of comments made by parents using online parenting forums. *Journal of human nutrition and dietetics*. 2023. № 36(3). P. 772–786. DOI: <https://doi.org/10.1111/jhn.13078>
11. Dipasquale V., Romano C. Complementary feeding: new styles versus old myths. *Minerva medica*. 2020. № 111(2). P. 141–152. DOI: <https://doi.org/10.23736/S0026-4806.19.06320-1>
12. De Cosmi V., Mazzocchi A. Feeding the food allergy child. *Public Health Toxicol.* 2022. № 2 (Supplement 1). A76 p. DOI: <https://doi.org/10.18332/pht/149554>

REFERENCES

1. Lee ECK, Trogen B, Brady K, Ford LS, Wang J. The natural history and risk factors for the development of food allergies in children and adults. *Current Allergy and Asthma Reports*. 2024;24:121–31. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11882-024-01131-3>
2. Kim M, Lee JY, Yang HK, Won HJ, Kim K, Kim J, Ahn K. The Natural Course of Immediate-Type Cow's Milk and Egg Allergies in Children. *International archives of allergy and immunology*. 2020;181(2):103–10. DOI: <https://doi.org/10.1159/000503749>
3. Mehaudy R, Jáuregui MB, Vinderola G, Guzmán L, Martínez J, Orsi M, Parisi C. Cow's milk protein allergy; new knowledge from a multidisciplinary perspective. *Archivos argentinos de pediatría*. 2022;120(3):200–6. DOI: <https://doi.org/10.5546/aap.2022.eng.200>
4. Vandenplas Y, Broekaert I, Domellöf M, Indrio F, Lapillonne A, Pienar C, Ribes-Koninckx C, Shamir R. ESPGHAN position paper on the diagnosis, management and prevention of cow's milk allergy. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2023. DOI: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000003897>
5. Arslan N, Kurtuncu M, Turhan PM. The effect of baby-led weaning and traditional complementary feeding trainings on baby development. *Journal of pediatric nursing*. 2023;73:196–203. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pedn.2023.09.006>
6. Tarshyna KI, Sharikadze OV. Comparative analysis of indicators of micronutrients and protein metabolism in children on different types of complementary foods. *Problems of Clinical Pediatrics*. 2024;1(63):8–14. DOI: <https://doi.org/10.37321/immunology.2024.2-05>
7. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Dermato-Venereologica*. 1980;92:44–7. DOI: <https://doi.org/10.2340/00015555924447>
8. Hübenthal M, Dai C, Brown SJ, Heinrich L, Kind B, Harder I, Schmitt J, Werfel T, Weidinger S. Mapping SCORing of Atopic Dermatitis (SCORAD) and objective SCORAD to the Eczema Area and Severity Index to facilitate large-scale meta-analyses of molecular data. *The British journal of dermatology*. 2024;191(4):637–9. DOI: <https://doi.org/10.1093/bjd/ljae232>
9. Boswell N. Complementary Feeding Methods-A Review of the Benefits and Risks. *International journal of environmental research and public health*. 2021;18(13):7165. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph18137165>
10. Pearce J, Rundle R. Baby-led weaning: A thematic analysis of comments made by parents using online parenting forums. *Journal of human nutrition and dietetics*. 2023;36(3):772–86. DOI: <https://doi.org/10.1111/jhn.13078>
11. Dipasquale V, Romano C. Complementary feeding: new styles versus old myths. *Minerva medica*. 2020;111(2):141–52. DOI: <https://doi.org/10.23736/S0026-4806.19.06320-1>
12. De Cosmi V, Mazzocchi A. Feeding the food allergy child. *Public Health Toxicol.* 2022;2(1):A76. DOI: <https://doi.org/10.18332/pht/149554>

13. Halken S., Muraro A., de Silva D., Khaleva E., Angier E., Arasi S., Arshad H., Bahnson H.T. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI guideline: Preventing the development of food allergy in infants and young children (2020 update). *Pediatric allergy and immunology*. 2021; № 32(5). P. 843–858. DOI: <https://doi.org/10.1111/pai.13496>
14. Fleischer D.M., Chan E.S., Venter C., Spergel J.M., Abrams E.M., Stukus D., Groetch M., Shaker M., Greenhawt M. A Consensus Approach to the Primary Prevention of Food Allergy Through Nutrition. *The journal of allergy and clinical immunology. In practice*. 2021; № 9(1). P. 22–43.e4. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.11.002>
15. Soriano A., Thompson G.R.III, Cornely O.A., Kullberg B.J., Kollef M., Vazquez J., Honore P.M., Bassetti M. P22 Patient-level meta-analysis of efficacy and safety from STRIVE and ReSTORE. *JAC-antimicrobial resistance*. 2023; № 5 (Suppl 1). DOI: <https://doi.org/10.1093/jacamr/dlac133.026>
16. Polomska J., Dydak P., Sozańska B., Sikorska-Szaflik H. Peanut Allergy and Component-Resolved Diagnostics Possibilities-What Are the Benefits? *Nutrients*. 2023; № 15(24). 5132 p. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu15245132>
17. Ames S.R., Lotoski L.C., Azad M.B. Comparing early life nutritional sources and human milk feeding practices. *Gut Microbes*. 2023; № 15(1). 2190305 p. DOI: <https://doi.org/10.1080/19490976.2023.2190305>
18. Papapostolou N., Xepapadaki P., Gregoriou S., Makris M. Atopic dermatitis and food allergy: a complex interplay what we know and what we would like to learn. *Clinical medicine*. 2022; № 11(14). 4232 p. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm11144232>
19. Ramirez-Marín H.A., Silverberg J.I. Differences between pediatric and adult atopic dermatitis. *Pediatric dermatology*. 2022; № 39(3). P. 345–353. DOI: <https://doi.org/10.1111/pde.14971>
13. Halken S., Muraro A., de Silva D., Khaleva E., Angier E., Arasi S., Arshad H., Bahnson H.T. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI guideline: Preventing the development of food allergy in infants and young children (2020 update). *Pediatric allergy and immunology*. 2021; № 32(5):843–58. DOI: <https://doi.org/10.1111/pai.13496>
14. Fleischer DM, Chan ES, Venter C, Spergel JM, Abrams EM, Stukus D, Groetch M, Shaker M, Greenhawt M. A Consensus Approach to the Primary Prevention of Food Allergy Through Nutrition. *The journal of allergy and clinical immunology. In practice*. 2021; № 9(1):22–43.e4. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.11.002>
15. Soriano A, Thompson GR III, Cornely OA, Kullberg BJ, Kollef M, Vazquez J, Honore PM, Bassetti M. P22 Patient-level meta-analysis of efficacy and safety from STRIVE and ReSTORE. *JAC-antimicrobial resistance*. 2023; № 5(1). DOI: <https://doi.org/10.1093/jacamr/dlac133.026>
16. Polomska J, Dydak P, Sozańska B, Sikorska-Szaflik H. Peanut Allergy and Component-Resolved Diagnostics Possibilities-What Are the Benefits? *Nutrients*. 2023; № 15(24):5132. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu15245132>
17. Ames SR, Lotoski LC, Azad MB. Comparing early life nutritional sources and human milk feeding practices. *Gut Microbes*. 2023; № 15(1):2190305. DOI: <https://doi.org/10.1080/19490976.2023.2190305>
18. Papapostolou N, Xepapadaki P, Gregoriou S, Makris M. Atopic dermatitis and food allergy: a complex interplay what we know and what we would like to learn. *Clinical medicine*. 2022; № 11(14):4232. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm11144232>
19. Ramirez-Marín HA, Silverberg JI. Differences between pediatric and adult atopic dermatitis. *Pediatric dermatology*. 2022; № 39(3):345–53. DOI: <https://doi.org/10.1111/pde.14971>

Перспективи подальших досліджень

Prospects for further research

Подальші дослідження у напрямку сенсibiliзації харчовими алергенами дітей, які перебували на BLW-прикормі, є надзвичайно актуальними. Враховуючи, що наше дослідження має певні обмеження, зокрема невелику кількість учасників і відносно короткий період спостереження, перспективи подальших досліджень полягають у розширенні вибірки досліджуваних дітей та проведенні довгострокового моніторингу. Необхідно оцінити динаміку змін імунної відповіді у дітей, що отримували BLW-прикорм у різні вікові періоди, а також вивчити можливий зв'язок між ранньою сенсibiliзацією та розвитком харчової алергії у старшому віці. Додатково слід розглянути фактори, які можуть впливати на ризики сенсibiliзації, зокрема генетичну схильність, особливості мікробіому кишківника, а також умови навколишнього середовища.

Further research on food allergen sensitization in children who have been on a BLW diet is highly relevant. Considering that our study has certain limitations, including a small number of participants and a relatively short observation period, the prospects for further research involve expanding the sample size and conducting long-term monitoring. It is essential to assess the dynamics of immune response changes in children receiving BLW feeding at different ages and to explore the possible link between early sensitization and the development of food allergies later in life. Additionally, factors that may influence sensitization risks should be considered, including genetic predisposition, gut microbiome characteristics, and environmental conditions.

Конфлікт інтересів

Conflict of interest

Автори заявляють, що конфлікт інтересів відсутній.

The authors declare that there is no conflict of interest.

Інформація про фінансування

Funding information

Дане дослідження не отримувало фінансування від будь-яких організацій чи установ.

This study did not receive any funding from organizations or institutions.

Подяка

Acknowledgments

Автори висловлюють щирі подяку всім лікарям, які брали участь у веденні пацієнтів, включених у дане дослідження. Їхня професійна підтримка та безцінний внесок у процес збору та аналізу даних стали важливою частиною успішного завершення цього дослідження.

The authors would like to express their sincere gratitude to all the doctors who participated in the care of the patients included in this study. Their professional support and invaluable contributions to the data collection and analysis process were an essential part of the successful completion of this research.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Таршина Катерина Іванівна – аспірант кафедри педіатрії, дитячих інфекційних хвороб, імунології та алергології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика Міністерства охорони здоров'я України; вул. Дорогожицька, буд. 9, м. Київ, Україна, 04112;
e-mail: dr.tolstikova@gmail.com
mob.: +38 (096) 550-44-44

Внесок автора: проведення експериментальних досліджень, аналіз отриманих даних та їх статистична обробка.

Шарікадзе Олена Вікторівна – доктор медичних наук, професор, декан медичного факультету Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика Міністерства охорони здоров'я України; вул. Дорогожицька, буд. 9, м. Київ, Україна, 04112;
e-mail: sharikadzelena@gmail.com
mob.: +38 (044) 205-49-67

Внесок автора: формулювання мети роботи, аналіз отриманих даних та їх статистична обробка.

Зубченко Світлана Олександрівна – доктор медичних наук, професор кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького Міністерства охорони здоров'я України; вул. Пекарська, буд. 69, м. Львів, Україна, 79010;
e-mail: svitlanazu@gmail.com
mob.: +38 (067) 670 66 43

Внесок автора: пошук даних наукової літератури, аналіз отриманих даних, підготовка висновків дослідження.

Tarshyna Kateryna Ivanivna – Postgraduate student of the Department of Pediatrics, Pediatric Infectious Diseases, Immunology, and Allergology Shupyk National Healthcare University of Ukraine of the Ministry of Health of Ukraine; 9 Dorohozhytska Str., Kyiv, Ukraine, 04112;
e-mail: dr.tolstikova@gmail.com
mob.: +38 (096) 550-44-44

Author's contribution: conducting experimental studies, data analysis, and statistical processing.

Sharikadze Olena Viktorivna – Doctor of Medical Sciences, Professor, Dean of the Medical Faculty P.L. Shupyk National Healthcare University of Ukraine of the Ministry of Health of Ukraine; 9 Dorohozhytska Str., Kyiv, Ukraine, 04112;
e-mail: sharikadzelena@gmail.com
mob.: +38 (044) 205-49-67

Author's contribution: formulation of the research objective, data analysis, and statistical processing.

Zubchenko Svitlana Oleksandrivna – Doctor of Medical Sciences, Professor of Department of Clinical Immunology and Allergology Danylo Halytsky Lviv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 69 Pekarska Str., Lviv, Ukraine, 79010;
e-mail: svitlanazu@gmail.com
mob.: +38 (067) 670-66-43

Author's contribution: literature data search, data analysis, and preparation of research conclusions.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
15.01.2025

Отримано після рецензування
Received after review
20.02.2025

Прийнято до друку
Accepted for printing
23.02.2025

Опубліковано
Published
28.02.2025

DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-52-05>
УДК: 616.24-006-033.2-085.27(477.52)



Роль сучасних систем оцінки ризику у прогнозуванні ефективності імунотерапії

Москаленко Ю.В., <https://orcid.org/0000-0002-5398-0298>, e-mail: yl.moskalenko@med.sumdu.edu.ua

Сумський державний університет
Міністерства освіти і науки України, Суми, Україна

The role of novel risk-scoring systems in predicting the efficacy of immunotherapy

Moskalenko Yu.V., <https://orcid.org/0000-0002-5398-0298>, e-mail: yl.moskalenko@med.sumdu.edu.ua

Sumy State University
of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Sumy, Ukraine

Ключові слова:

інгібітори імунних контрольних точок,
шкала LEM, недрібноклітинний рак
легень, прогнозування, ефективність.

Для кореспонденції:

Москаленко Юлія Василівна
Сумський державний університет Мініс-
терства освіти і науки України, кафедра
онкології та радіології;
вул. Привокзальна, буд. 31, м. Суми,
Україна, 40022;
e-mail:
yl.moskalenko@med.sumdu.edu.ua

© Москаленко Ю.В., 2025

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Метастатичний недрібноклітинний рак легень (мНДКРЛ) залишається серйозною онкологічною проблемою, незважаючи на значний прогрес у лікуванні завдяки інгібіторам імунних контрольних точок (ІІКТ). Однак, частина пацієнтів виявляє резистентність до ІІКТ, що зумовлює необхідність розробки сучасних систем оцінки ризику для прогнозування ефективності імунотерапії.

Мета роботи – оцінити легеневий імунний прогностичний індекс (LPII), індекс прогресуючого раку легень (ALI), шкалу імунотерапії Patras (PIOS), прогностичний індекс харчування (PNI) та шкалу LEM (лейкоцити, ECOG, метастази) у ролі предикторів ефективності терапії ІІКТ у хворих на мНДКРЛ.

Матеріали та методи. У ретроспективне дослідження включено 105 хворих на мНДКРЛ, які отримували ІІКТ в Сумському обласному клінічному онкологічному центрі протягом 2016–2024 років. Для стратифікації хворих за системами оцінки ризиків ми аналізували клінічні (загальний статус, використання антибіотиків, стероїдів, зріст, маса тіла) та лабораторні показники (лейкоцитарна формула, рівень альбуміну та лактатдегідрогенази). Оцінка ефективності лікування здійснювалася за критеріями iRECIST. Статистичний аналіз проводили з використанням критеріїв хі-квадрат, методу Каплана–Майєра та регресійної моделі прогностичних ризиків Кокса. Граничним значенням статистичної значущості для значення було $p < 0,05$.

Результати. Серед пацієнтів об'єктивна відповідь на лікування (ОВЛ) була досягнута у 51,4%, а ступінь контролю захворювання (СКЗ) – у 86,6%. Пацієнти із трьома факторами ризику LEM значно рідше досягали ОВЛ ($\chi^2 = 14,8014$, $p = 0,002$) та СКЗ ($\chi^2 = 22,3377$, $p = 0,0001$). Відповідь на лікування у пацієнтів без факторів ризику LEM, одним або двома факторами ризику була порівнянною. Пацієнти з трьома факторами ризику за LEM мали найгірші показники виживаності: медіана виживаності без прогресування (ВБП) – 3,0 міс. ($p = 0,001$), загальної виживаності (ЗВ) – 4,2 міс. ($p = 0,0001$). Регресійний аналіз Кокса підтвердив, що LEM є незалежним предиктором ВБП (HR = 1,59; 95% ДІ 1,22–2,08; $p = 0,001$) та ЗВ (HR = 1,81; 95% ДІ 1,38–2,39; $p = 0,0001$). За прогностичною спроможністю системи оцінки ризику LPII, ALI, LIPS, PIOS та PNI були однорідними.

Висновки. Серед аналізованих систем оцінки ризиків лише LEM виявилася достовірним предиктором ефективності терапії ІІКТ у хворих на мНДКРЛ. Використання LEM може забезпечити індивідуалізацію підходів до лікування та сприяти оптимізації терапевтичних рішень.

Для цитування:

Москаленко Ю.В. Роль сучасних систем оцінки ризику у прогнозуванні ефективності імунотерапії. Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина. 2025. Т. 33. № 1(52). С. 59–68. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-52-05>

Key words:

immune checkpoint inhibitors, LEM, non-small cell lung cancer, prediction, efficacy.

For correspondence:

Moskalenko Yuliia Vasylivna
Sumy State University of the Ministry
of Education and Science of Ukraine,
Department of Oncology and Radiology;
31 Pryvokzalna Str., Sumy, Ukraine,
40022;
e-mail:
yl.moskalenko@med.sumdu.edu.ua

© Moskalenko Yu. V., 2025

ABSTRACT

Background. Metastatic non-small cell lung cancer (mNSCLC) remains a significant oncological challenge despite major advancements in treatment with immune checkpoint inhibitors (ICIs). However, some patients resist ICIs, highlighting the need for novel risk-scoring systems to predict immunotherapy efficacy.

Purpose – to evaluate the Lung Immune Prognostic Index (LIPI), Advanced Lung Cancer Inflammation Index (ALI), Patras Immunotherapy Score (PIOS), Prognostic Nutritional Index (PNI), and LEM score (Leukocytes, ECOG, Metastases) as predictors of ICI therapy efficacy in patients with mNSCLC.

Materials and Methods. A retrospective study included 105 patients with mNSCLC who received ICI therapy at the Sumy Regional Clinical Oncology Center between 2016 and 2024. Risk stratification was based on clinical parameters (performance status, use of antibiotics and steroids, height, weight) and laboratory markers (white blood cell count, albumin, and lactate dehydrogenase levels). Treatment efficacy was assessed using iRECIST criteria. Statistical analysis was performed using the chi-square test, Kaplan–Meier method, and Cox proportional hazards regression model. A p-value of < 0.05 was considered statistically significant.

Results. Among the patients, an objective response rate (ORR) was achieved at 51.4%, and the disease control rate (DCR) was 86.6%. Patients with 3 LEM risk factors were significantly less likely to achieve OS ($\chi^2 = 14.8014$, $p = 0.002$) and SVR ($\chi^2 = 22.3377$, $p = 0.0001$). Response to treatment in patients with no LEM risk factors, 1 or 2 risk factors was comparable. Patients with 3 LEM risk factors had the worst survival rates: median progression-free survival (PFS) – 3.0 months ($p = 0.001$), overall survival (OS) – 4.2 months ($p = 0.0001$). Cox regression analysis confirmed that LEM was an independent predictor of PFS (HR = 1.59; 95% CI 1.22–2.08; $p = 0.001$) and OS (HR = 1.81; 95% CI 1.38–2.39; $p = 0.0001$). The LIPI, ALI, LIPS, PIOS, and PNI risk scoring systems were similar in their predictive value.

Conclusions. Only LEM was a significant predictor of ICI therapy efficacy among the analyzed risk-scoring systems in patients with mNSCLC. The use of LEM may facilitate personalized treatment approaches and optimize therapeutic decision-making.

For citation:

Moskalenko YuV. The role of novel risk-scoring systems in predicting the efficacy of immunotherapy. *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine.* 2025;33(1(52)):59–68. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-52-05>

ВСТУП

Підхід до лікування метастатичного недрібноклітинного раку легень (мНДКРЛ) значно змінився протягом останнього десятиліття. Застосування інгібіторів імунних контрольних точок (ІІКТ) та їх комбінування з хіміотерапією показало кращі результати лікування, ніж звичайна хіміотерапія [1]. Проте, незважаючи на значні досягнення в імунотерапії мНДКРЛ, частина пацієнтів залишається резистентною до ІІКТ.

Основними біомаркерами ефективності ІІКТ, на які орієнтуються онкологи при призначенні імунотерапії, є експресія рецепторів програмованої клітинної смерті ліганду-1 (PD-L1) та мутаційний тягар [2]. На відміну від широко впровадженого і загальнодоступного імуногістохімічного дослідження для оцінювання експресії рецепторів PD-L, визначення мутаційного тягаря потребує застосування методу секвенування наступного покоління, який в Україні має обмежене застосування. Однак, обидва біомаркери можна вважати недосконалими для прогнозування ефективності ІІКТ. Пацієнти з негативною експресією PD-L можуть мати гарну відповідь на лікування, в той час як позитивна експресія PD-L не гарантує сприятливого прогнозу [3]. Як наслідок, необхідна розробка надійних критеріїв для прогнозування ефективності ІІКТ.

Наразі все частіше спостерігається комплексний підхід до прогнозування реакції на імунотерапію,

INTRODUCTION

The approach to treating metastatic non-small cell lung cancer (mNSCLC) has significantly evolved over the past decade. Using immune checkpoint inhibitors (ICIs) and their combination with chemotherapy has demonstrated better treatment outcomes than traditional chemotherapy [1]. However, despite substantial advancements in mNSCLC immunotherapy, some patients remain resistant to ICIs.

The primary biomarkers of ICI efficacy are programmed death-ligand 1 (PD-L1) receptor expression and tumor mutational burden [2]. Unlike the widely implemented immunohistochemistry for PD-L1 receptor expression assessment, determining tumor mutational burden requires next-generation sequencing, which has limited application in Ukraine. However, both biomarkers can be considered imperfect for predicting ICI effectiveness. Patients with negative PD-L1 expression may still exhibit a strong response to treatment, while positive PD-L1 expression does not guarantee a favorable prognosis [3]. As a result, the development of reliable criteria for predicting ICI efficacy is necessary.

A more comprehensive approach to predicting immunotherapy response is increasingly being observed, incorporating various parameters such as clinical blood test indicators (e.g., neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and lymphocyte-to-monocyte

який враховує різні параметри, такі як показники клінічного аналізу крові (наприклад, співвідношення нейтрофілів та лімфоцитів, тромбоцитів та лімфоцитів, лімфоцитів та моноцитів) [4], біохімічного аналізу крові (наприклад, лактатдегідрогенази) [5], локалізацію метастазів [6] та генетичний профіль пухлини [7]. Більшість із вказаних діагностичних параметрів не дозволяють комплексно стратифікувати фактори ризику. Останні дослідження свідчать, що протипухлинна відповідь на терапію ІКТ залежить від багатьох факторів. Тому необхідна розробка сучасних систем оцінки ризику, яка б включала різні параметри, що відображають загальний стан пацієнта, його лабораторні показники та враховують клінічні дані (наприклад, використання антибіотиків, стероїдів, локалізацію метастазів).

У деяких дослідженнях було оцінено системи оцінки ризику для прогнозування ефективності ІКТ у хворих на НДКРЛ. Наприклад, легеневий імунний прогностичний індекс (LIPI) оцінює співвідношення похідних NLR та лактатдегідрогенази (ЛДГ) [8], індекс прогресуючого раку легень (ALI) – індекс маси тіла, рівень альбуміну крові та NLR [9], шкала імунотерапії Patras (PIOS) – загальний статус пацієнта, індекс маси тіла (IMT), лінію імунотерапії та вік пацієнта [10], прогностичний індекс харчування (PNI) – рівень альбуміну крові та абсолютне число лімфоцитів (АЧЛ), LEM – абсолютне число лімфоцитів, загальний статус пацієнта та наявність метастазів у легенях та/або плеврі [11]. Кількість досліджень, що базуються на застосуванні систем оцінки ризику, є дуже обмеженою, а отримані результати неоднозначними.

Мета роботи – оцінити легеневий імунний прогностичний індекс (LIPI), індекс прогресуючого раку легень (ALI), шкалу імунотерапії Patras (PIOS), прогностичний індекс харчування (PNI) та шкалу LEM (лейкоцити, ECOG, метастази) у ролі предикторів ефективності терапії ІКТ у хворих на мНДКРЛ.

ratio) [4], blood chemistry markers (e.g., lactate dehydrogenase) [5], metastasis localization [6], and tumor genetic profile [7]. Most of these diagnostic parameters do not allow for a comprehensive stratification of risk factors. Recent studies indicate that the antitumor response to ICI therapy depends on numerous factors. Therefore, there is a need to develop a prognostic score system that integrates various parameters reflecting the patient's performance status, laboratory findings, and clinical data (e.g., antibiotic and steroid use and metastasis localization).

Several studies have evaluated risk-scoring systems for predicting ICI effectiveness in NSCLC patients. For example, the lung immune prognostic index (LIPI) assesses the combination of derived NLR (dNLR) and lactate dehydrogenase (LDH) levels [8]. The advanced lung cancer inflammation index (ALI) includes body mass index (BMI), serum albumin levels, and NLR [9]. The Patras immunotherapy score (PIOS) considers the patient's performance status, BMI, line of immunotherapy, and age [10]. The prognostic nutritional index (PNI) is based on serum albumin levels and absolute lymphocyte count (ALC), while the LEM risk score incorporates ALC, patient performance status, and the presence of lung and/or pleural metastases [11]. However, the number of studies based on risk-scoring systems remains limited, and the results are inconsistent.

Objective – to evaluate risk-scoring systems LIPI, ALI, LIPS, PIOS, PNI, and LEM as predictors of ICI therapy effectiveness in patients with mNSCLC.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Відбір пацієнтів

До проведення ретроспективного дослідження ми включили 105 пацієнтів, які отримували лікування в Сумському обласному клінічному онкологічному центрі протягом 2016–2024 років. Для включення пацієнтів у дослідження вони мали відповідати таким критеріям: вік ≥ 18 років, наявність мНДКРЛ, терапія ІКТ (мінімум 1 доза атезоліумабу), наявність результатів клінічного та біохімічного аналізів крові до початку імунотерапії, наявність даних про зріст та масу тіла пацієнтів. У дослідження не увійшли пацієнти з іншими, крім метастатичної стадії НДКРЛ та ті, що мали інфекційні або аутоімунні захворювання протягом місяця до початку лікування ІКТ. Лікування узгоджено з комісією з біоетики в експериментально-клінічних дослідженнях Навчально-наукового медичного інституту Сумського державного університету (протокол № 3/12 від 17.12.2024). Пацієнти підписали форму інформованої згоди.

MATERIALS AND METHODS

Patient selection

For this retrospective study, we included 105 patients who received treatment at the Sumy Regional Clinical Oncology Center between 2016 and 2024. Patients were eligible if they met the following criteria: age ≥ 18 years, confirmed diagnosis of mNSCLC, treatment with ICIs (at least one dose of atezolizumab or pembrolizumab), availability of complete blood count tests and biochemistry test results before immunotherapy initiation, and data about height and weight measurements. Patients with non-metastatic NSCLC and those with infectious or autoimmune diseases within one month before ICI initiation were excluded from the study. The Bioethics Committee for Experimental and Clinical Research approved the study at the Educational and Scientific Medical Institute of Sumy State University (Protocol No. 3/12 dated 17.12.2024). All patients provided written informed consent.

Збір даних та обчислення комплексних прогностичних моделей

Перед початком дослідження ми зібрали результати клінічних та лабораторних аналізів крові, включаючи дані про абсолютне число нейтрофілів, абсолютне число лімфоцитів, кількість лейкоцитів крові, альбуміну крові, ЛДГ. Клінічні дані включали загальний статус пацієнта згідно зі Східною кооперативною групою (ECOG), демографічні дані, кількість ліній попередніх терапій та дані про зріст та масу тіла пацієнтів для розрахунку ІМТ. Усі пацієнти, що брали участь у дослідженні були стратифіковані у групи відповідно до моделей LIPI, ALI, LIPS, PIOS, PNI та LEM. Прогностична модель LIPI припускає, що факторами ризику неефективності ІІКТ є ЛДГ вище верхньої межі норми та похідна NLR (dNLR) > 3. Відповідно, пацієнтів стратифікували у 3 групи: 0 факторів ризику, 1 фактор ризику та 2 фактори ризику. У прогностичній моделі LEM факторами ризику вважаються АЧЛ < 1,5 × 10⁹/л, ECOG ≥ 2 та наявність метастазів у легенях та/або плеврі. Відповідно до моделі LEM пацієнтів стратифікували у 4 групи: 0, 1, 2 та 3 фактори ризику. ALI розраховували як співвідношення добутку ІМТ та альбуміну крові до NLR, PIOS – як співвідношення добутку ECOG та ІМТ до добутку лінії імунотерапії та віку пацієнта, PNI – як сума альбуміну крові та АЧЛ. Методом середніх величин було визначено граничне значення для індексів ALI, PIOS та PNI, які становили 419, 0,4 та 44 відповідно. Відповідно, пацієнти були стратифіковані у групи з низькими та високими ALI, PIOS та PNI, базуючись на встановлених граничних значеннях.

Оцінювання відповіді на лікування

Відповідь на лікування оцінювали за імунологічними критеріями відповіді для солідних пухлин (iRECIST). Пацієнти були розподілені у групи відповідно до досягнутої відповіді на лікування. Пацієнти з повною відповіддю (ПВ) або частковою відповіддю (ЧВ) на імунотерапію стратифікували у групу, що досягла об'єктивної відповіді на лікування (ОВЛ). Ті пацієнти, що мали ПВ, ЧВ та стабілізацію захворювання, склали групу, що досягли ступеня контролю над захворюванням (СКЗ). Загальною виживаністю (ЗВ) вважали часовий інтервал між першою інфузією ІІКТ та смертю, виживаністю без прогресування (ВБП) – часовий інтервал між першою інфузією ІІКТ та радіологічною прогресією НДКРЛ.

Статистичний аналіз

Зв'язок між системами оцінки ризику та відповіддю на імунотерапію оцінювали за допомогою критеріїв хі-квадрат. Для розрахунку значення p використовували критерій Пірсона та точний критерій Фішера. Криві виживаності згенерували в аналізі Каплана–Майєра і порівнювали у підгрупах логарифмічним ранговим тестом. Прогностичне значення визначали за допомогою моделі прогностичних ризиків Кокса. Для обчислень застосовували програмне середовище Stata (версія 18,0). Граничним значенням статистичної значущості для значення було $p < 0,05$.

Data collection and evaluation risk-scoring systems

We collected clinical and laboratory blood test results, including absolute neutrophil count, absolute lymphocyte count, total leukocyte count, serum albumin levels, and lactate dehydrogenase (LDH). Clinical data included the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status, demographic information, the number of prior treatment lines, and patient height and weight for BMI calculation. All study participants were stratified into groups based on the LIPI, ALI, LIPS, PIOS, PNI, and LEM scores. The LIPI score evaluates high LDH levels (above the upper normal limit) and dNLR > 3 as risk factors for ICI inefficacy. Patients were classified into three groups: 0 risk factors, 1 risk factor, and 2 risk factors. The LEM score considers absolute lymphocyte count (ALC) < 1.5 × 10⁹/L, ECOG ≥ 2, and the presence of lung and/or pleural metastases as risk factors. Therefore, patients were stratified into four groups: 0, 1, 2, and 3 risk factors. ALI was calculated using the ratio of BMI and serum albumin levels to NLR. PIOS was determined by comparing the ratio of ECOG and BMI to the immunotherapy line and patient age. PNI was calculated as the sum of serum albumin levels and ALC. The threshold values for ALI, PIOS, and PNI were determined using the mean value method, yielding cutoff points of 419, 0.4, and 44, respectively. Patients were stratified into low and high ALI, PIOS, and PNI groups based on these thresholds.

Assessment of treatment response

Treatment response was evaluated using the immune Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (iRECIST). Patients were categorized based on their treatment response: those having complete response (CR) or partial response (PR) were included in the group of objective response rate (ORR), while those with CR, PR, or stable disease (SD) were included in the group of disease control rate (DCR). Overall survival (OS) was defined as the time from the first ICI infusion to death. Progression-free survival (PFS) was defined as the time from the first ICI infusion to radiologic disease progression.

Statistical analysis

The relationship between risk-scoring systems and treatment response was assessed using a chi-square test. Pearson's test and Fisher's exact test were used to calculate the p value. Survival curves were generated using the Kaplan-Meier method and compared across subgroups using the log-rank test. Prognostic significance was evaluated using the Cox proportional hazards model. Statistical analyses were performed using Stata software (version 18.0). A p -value of <0.05 was considered statistically significant.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

RESULTS AND DISCUSSION

Клініко-лабораторні характеристики пацієнтів

У дослідженні брали участь 16 (15,2%) жінок та 89 (84,8%) чоловіків. Середній вік пацієнтів досліджуваної когорти був $60,8 \pm 0,8$ р. ОВЛ була досягнута у 54 (51,4%) пацієнтів, СКЗ – у 91 (86,6%). Розподіл пацієнтів у групи відповідно до відповіді на лікування та результатів системи оцінки ризику подано в таблиці 1.

Clinical and laboratory characteristics of patients

The study cohort included 16 (15.2%) women and 89 (84.8%) men, with a mean age of 60.8 ± 0.8 years. ORR was achieved in 54 (51.4%) patients, while DCR was achieved in 91 (86.6%) patients. The distribution of patients according to treatment response and risk-scoring systems results is presented in Table 1.

Таблиця 1. Зв'язок між відповіддю на лікування та системами оцінки ризику LIPI, LEM, PIOS, PNI та ALI
Table 1. Association between treatment response and risk-scoring systems LIPI, LEM, PIOS, PNI, ALI

Змінні / Variables	Об'єктивна відповідь на лікування / ORR		χ^2 (p)	Ступінь контролю над захворюванням / DCR		χ^2 (p)*
	Так / Yes (n=54)	Ні / No (n=51)		Так / Yes (n=91)	Ні / No (n=14)	
LIPI:						
0 факторів / No risk factor	30 (55,6)	27 (52,9)	0,0722 (0,965)	52 (57,1)	5 (35,7)	2,5696 (0,191)
1 фактор / 1 risk factor	20 (37,0)	20 (39,2)		33 (36,3)	7 (50,0)	
2 фактори / 2 risk factors	4 (7,4)	4 (7,9)		6 (6,6)	2 (14,3)	
LEM:						
0 факторів / No risk factor	21 (38,9)	11 (21,6)	14,8014 (0,002)	31 (34,1)	1 (7,1)	22,3377 (0,0001)
1 фактор / 1 risk factor	23 (42,6)	25 (49,0)		42 (46,2)	6 (42,9)	
2 фактори / 2 risk factors	10 (18,5)	5 (9,8)		14 (15,4)	1 (7,1)	
3 фактори / 3 risk factors	0 (0,0)	10 (19,6)		4 (4,3)	6 (42,9)	
PIOS:						
< 0,4 (низький / low)	25 (46,3)	29 (56,9)	1,1723 (0,279)	47 (51,6)	7 (50,0)	0,0132 (1,000)
≥ 0,4 (високий / high)	29 (53,7)	22 (43,1)		44 (48,4)	7 (50,0)	
PNI:						
≥ 44 (високий / high)	28 (51,9)	27 (52,9)	0,0125 (0,911)	47 (51,6)	8 (57,1)	0,1469 (0,779)
< 44 (низький / low)	26 (48,1)	24 (47,1)		44 (48,4)	6 (42,9)	
ALI:						
≥ 419 (високий / high)	27 (50,0)	23 (45,1)	0,2527 (0,615)	44 (48,4)	6 (42,9)	0,1469 (0,779)
< 419 (низький / low)	27 (50,0)	28 (54,9)		47 (51,6)	8 (57,1)	

Примітка: *Для розрахунку значення p застосовано точний критерій Фішера.

Note: *Fisher's exact test was used to calculate p-values.

Пацієнти із трьома факторами ризику LEM значно рідше досягали ОВЛ ($\chi^2 = 14,8014$, $p = 0,002$) та СКЗ ($\chi^2 = 22,3377$, $p = 0,0001$). Відповідь на лікування у пацієнтів без факторів ризику LEM, одним або двома факторами ризику була порівнянною. За прогностичною спроможністю системи оцінки ризику LIPI, ALI, LIPS, PIOS та PNI були однорідними. Серед досліджених систем оцінки ризику прогностичне значення має лише LEM, яка включає усі три фактори ризику (АЧЛ $< 1,5 \times 10^9$ /л, ECOG ≥ 2 та наявність метастазів у легенях та/або плеврі).

Вплив системи оцінки ризику LEM на виживаність

Ми встановили, що відповідно до системи оцінки ризику LEM найгіршу ВБП мали пацієнти із трьома факторами ризику. Медіани ВБП становили 11,1, 8,3, 5,5 та 3,0 місяці у пацієнтів без факторів ризику, одним, двома та трьома факторами ризику відповідно Log-rank $p = 0,001$), (рис. 1).

Аналогічні результати були отриманні при вивченні ЗВ відповідно до кількості факторів ризику за системою оцінки ризику LEM. Найгіршу ЗВ мали пацієнти

Patients with 3 LEM risk factors were significantly less likely to achieve OS ($\chi^2 = 14.8014$, $p = 0.002$) and CRC ($\chi^2 = 22.3377$, $p = 0.0001$). Response to treatment in patients without LEM risk factors, 1 or 2 risk factors was comparable. The prognostic value of the LIPI, ALI, LIPS, PIOS and PNI risk scoring systems was homogeneous. Among the risk scoring systems studied, only LEM, which includes all 3 risk factors (ACL $< 1.5 \times 10^9$ /L, ECOG ≥ 2 and the presence of metastases in the lungs and/or pleura), has prognostic value.

Impact of the LEM risk-scoring system on survival

According to the LEM prognostic model, patients with three risk factors had the worst PFS. The median PFS was 11.1, 8.3, 5.5, and 3.0 months for patients with 0, 1, 2, and 3 risk factors, respectively (Log-rank $p = 0.001$), (Fig. 1).

Similar results were observed for OS in relation to the number of risk factors in the LEM score. Patients with three risk factors had the poorest OS. The median OS was 18.6, 18.4, 10.1, and 4.2 months for patients

з трьома факторами ризику. Медіани ВБП становили 18,6, 18,4, 10,1 та 4,2 місяці у пацієнтів без факторів ризику, з одним, двома та трьома факторами ризику відповідно (Log-rank $p = 0,0001$), (рис. 2).

with 0, 1, 2, and 3 risk factors, respectively (Log-rank $p = 0.0001$), (Fig. 2).

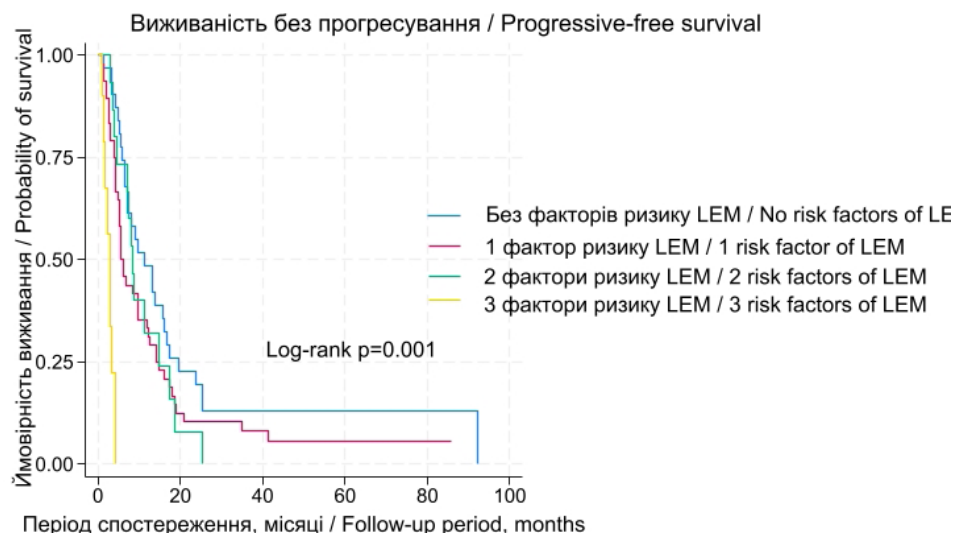


Рис. 1. ВБП відповідно до кількості факторів ризику за системою оцінки ризику LEM

Fig. 1. PFS of mNSCLC patients based on the number of risk factors according to the LEM score

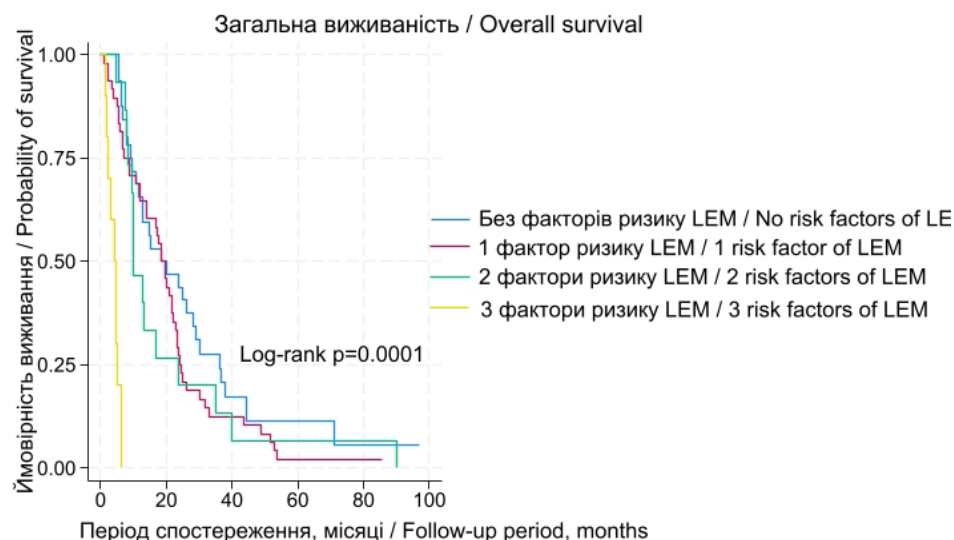


Рис. 2. ЗВ відповідно до кількості факторів ризику за системою оцінки ризику LEM

Fig. 2. OS of mNSCLC patients based on the number of risk factors according to the LEM score

Незалежні предиктори виживаності

Модель прогностичних ризиків Кокса продемонструвала, що серед досліджуваних систем оцінки ризику лише LEM має прогностичне значення. Пацієнти, що мають три фактори ризику неефективності ІІКТ мають гіршу ВБП (HR = 1,59, 95% довірчий інтервал (ДІ) 1,22–2,08, $p = 0,001$) та ЗВ (HR = 1,81, 95% ДІ 1,38–2,39, $p = 0,0001$), ніж пацієнти без факторів ризику, з одним або двома факторами ризику (табл. 2).

Обговорення

У поточному дослідженні ми встановили, що система оцінки ризику LEM може бути корисною у прогнозуванні ефективності ІІКТ. У залежності від кількості факторів ризику, хворі на мНДКРЛ досяга-

Independent predictors of survival

The Cox proportional hazards model demonstrated that only LEM had prognostic significance among the studied risk-scoring systems. Patients with three risk factors for ICI inefficacy had worse PFS (HR = 1.59, 95% CI: 1.22–2.08, $p = 0.001$) and OS (HR = 1.81, 95% CI: 1.38–2.39, $p = 0.0001$) compared to patients with 0, 1, or 2 risk factors (Table 2).

Discussion

This study showed that the LEM score may be useful in predicting ICI efficacy. Depending on the number of risk factors, patients with mNSCLC exhibited different responses to treatment. According to the LEM score,

Таблиця 2. Прогностичне значення систем оцінки ризику LIPI, LEM, PIOS, PNI та ALI
Table 2. Prognostic significance of LIPI, LEM, PIOS, PNI, and ALI scores

Змінні / Variables	Вживаність без прогресування / PFS			Загальна вживаність / OS		
	HR	95% ДІ / CI	p	HR	95% ДІ / CI	p
LIPI (0 факторів проти 1 проти 2) (0 risk factor versus 1 versus 2)	1,08	0,75–1,55	0,645	1,23	0,88–1,73	0,222
LEM (0 факторів проти 1 проти 2 проти 3) (0 risk factor versus 1 versus 2 versus 3)	1,59	1,22–2,08	0,001	1,81	1,38–2,39	0,0001
PIOS (низький проти високого) (low versus high)	0,94	0,62–1,43	0,788	0,76	0,49–1,15	0,203
PNI (високий проти низького) (low versus high)	1,02	0,66–1,57	0,904	0,80	0,52–1,22	0,303
ALI (низький проти високого) (low versus high)	0,87	0,53–1,43	0,596	0,85	0,54–1,36	0,519

ють різної відповіді на лікування. Ті пацієнти, що мають три фактори ризику відповідно до системи оцінки ризику LEM значно рідше досягають ОВЛ, СКЗ та мають гіршу ВБП та ЗВ.

Запорукою ефективності даної системи оцінки ризику є врахування ключових факторів, від яких залежать клінічні наслідки у хворих на НДКРЛ, таких як абсолютне число лімфоцитів, статус ECOG та наявність метастазів у легенях та/або плеврі. Встановлено, що імунний статус та системне запалення мають значний вплив на ефективність терапії ІІКТ. Інгібітори PD-1 посилюють протипухлинні властивості Т-лімфоцитів шляхом блокування рецепторів PD-1, розташованих на їх поверхні. Т-лімфоцити є ключовою ланкою імунної системи, від якої залежить протипухлинна імунна відповідь. Зниження кількості лімфоцитів периферичної крові призводить до зменшення рівня лімфоцитів, що інфільтрують пухлину та порушення балансу фенотипів Th1 та Th2 [12].

Karantanos et al. [13] досліджували прогностичне значення АЧЛ у хворих на НДКРЛ, що отримували терапію ніволумабом. Автори встановили, що високий АЧЛ перед початком імунотерапії та його збільшення через 6 тижнів від початку терапії ніволумабом корелює із кращою ЗВ. Punjabiet al. [14] встановили, що співвідношення нейтрофілів та лімфоцитів та АЧЛ є сурогатними маркерами системного запалення, що мають прогностичне значення у хворих на НДКРЛ.

Крім АЧЛ, система оцінки ризику LEM враховує загальний статус пацієнта за шкалою ECOG. Yang et al. [15] у своєму дослідженні не виявили зв'язку між загальним статусом пацієнтів та ефективністю ІІКТ. Проте, у клінічній практиці саме загальний статус пацієнта є вирішальним при виборі оптимального методу лікування. За результатами кількох досліджень ECOG ≥ 2 асоційований із погіршенням ЗВ у хворих на НДКРЛ, які отримували терапію пембролізумабом [16, 17].

Наступним важливим фактором ризику неефективності ІІКТ, який включає система оцінки ризику LEM є метастазування в легені та/або плевру у хворих на НДКРЛ. Відомо, що в процесі імунотерапії в метастатичних вогнищах формується специфічне

patients with three risk factors were significantly less likely to achieve ORR or DCR and had worse PFS and OS.

The effectiveness of this risk-scoring system lies in its incorporation of crucial factors that influence clinical outcomes in NSCLC patients, including ALC, ECOG performance status, and presence of lung and/or pleural metastases. It is well established that immune status and systemic inflammation significantly affect ICI therapy outcomes. PD-1 inhibitors enhance the antitumor activity of T lymphocytes by blocking PD-1 receptors on their surface. T lymphocytes play a central role in antitumor immunity, and a decrease in peripheral blood lymphocytes leads to reduced tumor-infiltrating lymphocytes and disruption of the Th1/Th2 balance [12].

Karantanos et al. [13] investigated the prognostic value of ALC in NSCLC patients treated with nivolumab. They found that a high pre-treatment ALC and its increase after six weeks of nivolumab therapy correlated with better OS. Punjabi et al. [14] established that the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and ALC are surrogate markers of systemic inflammation with prognostic significance in NSCLC patients.

Beyond ALC, the LEM score includes ECOG performance status as a prognostic factor. Yang et al. [15] found no direct correlation between ECOG status and ICI efficacy. However, in clinical practice, ECOG status is a decisive factor when selecting an optimal treatment strategy. Several studies have demonstrated that ECOG ≥ 2 is associated with poor OS in NSCLC patients receiving pembrolizumab [16,17].

Another significant risk factor for ICI inefficacy, included in the LEM score, is lung and/or pleural metastases. A specific tumor microenvironment develops in metastatic sites during immunotherapy, affecting clinical outcomes. Tamiya et al. [18] showed that liver, lung metastases, and ECOG ≥ 2 were predictors of nivolumab inefficacy in NSCLC patients. Patients with pleural metastases also exhibit a limited response to ICIs [19]. NSCLC most frequently metastasizes to the lung and pleura, particularly in patients with epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations or anaplastic lymphoma kinase (ALK) rearrangements. This likely explains

пухлинне мікрооточення, яке впливає на клінічні наслідки. Tamiya et al. [18] продемонстрували, що наявність метастазів у печінці, легенях та ECOG ≥ 2 є предикторами неефективності ніволумабу у хворих на мНДКРЛ. Пацієнти з метастазами в плевру також мають обмежену відповідь на терапію ІКТ [19]. НДКРЛ найчастіше метастазує в легені та плевру, особливо у пацієнтів, що несуть найбільш поширені мутації рецептора епідермального фактора росту (EGFR) та перебудови кінази анапластичної лімфоми (ALK). Ймовірно, цим зумовлене негативне прогностичне значення метастазів у легені та плевру у хворих на НДКРЛ [20].

Враховуючи зазначене вище, виглядає обґрунтованим, що система оцінки ризику LEM підтвердила прогностичне значення у поточному дослідженні. Оскільки всі параметри доступні для визначення в рутинній клінічній практиці, LEM можна вважати привабливим засобом для відбору пацієнтів, які отримають максимальну користь від терапії ІКТ. Суттєвим обмеженням даного дослідження була відсутність даних про мутаційний профіль пацієнтів та ретроспективний дизайн дослідження.

the negative prognostic impact of lung and pleural metastases in NSCLC patients [20].

Our findings confirm that the LEM risk-scoring system has predictive value in ICI therapy outcomes. Given that all parameters included in LEM are easily accessible in routine clinical practice, this model may be a practical tool for selecting NSCLC patients most likely to benefit from ICI therapy. However, this study has several limitations, including the absence of data on the mutational profile and retrospective study design.

ВИСНОВКИ

Система оцінки ризику LEM може бути корисною у відборі хворих на мНДКРЛ, які отримають більше користі від терапії ІКТ. Пацієнти, що мають три фактори ризику відповідно до системи оцінки ризику LEM значно рідше досягають ОВЛ, СКЗ та мають гіршу ВБП та ЗВ.

CONCLUSIONS

The LEM risk-scoring system may help identify mNSCLC patients who are more likely to benefit from ICI therapy. Patients with three risk factors, according to LEM, are significantly less likely to achieve ORR and DCR and have worse PFS and OS.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Man J., Millican J., Mulvey A., GebSKI V., Hui R. Response rate and survival at key timepoints with PD-1 blockade vs chemotherapy in PD-L1 subgroups: Meta-analysis of metastatic NSCLC trials. *JNCI Cancer Spectrum*. 2021. Vol. 5, № 3. pkab012 p. DOI: <https://doi.org/10.1093/jncics/pkab012>
2. Mussafi O., Mei J., Mao W., Wan Y. Immune checkpoint inhibitors for PD-1/PD-L1 axis in combination with other immunotherapies and targeted therapies for non-small cell lung cancer. *Frontiers in Oncology*. 2022. Vol. 12. 948405 p. DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.948405>
3. Brahmer J., Reckamp K.L., Baas P., Crinò L., Eberhardt W.E., Poddubskaya E., et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*. 2015. Vol. 373, № 2. P. 123–135. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504627>
4. Liu N., Mao J., Tao P., Chi H., Jia W., Dong C. The relationship between NLR/PLR/LMR levels and survival prognosis in patients with non-small cell lung carcinoma treated with immune checkpoint inhibitors. *Medicine (Baltimore)*. 2022. Vol. 101, № 3. e28617 p. DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000028617>
5. Zhang Y., Liu B., Kutenko S., Li W. Prognostic value of neutrophil-lymphocyte ratio and lactate dehydrogenase in melanoma patients treated with immune checkpoint inhibitors: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2022. Vol. 101, № 32. e29536 p. DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000029536>
6. Asano Y., Yamamoto N., Demura S., Hayashi K., Takeuchi A., Kato S., et al. Novel predictors of immune checkpoint inhibitor response and prognosis in advanced non-small-cell lung cancer with bone metastasis. *Cancer Medicine*. 2023. Vol. 12, № 11. P. 12425–12437. DOI: <https://doi.org/10.1002/cam4.5952>
7. Keenan T.E., Burke K.P., Van Allen E.M. Genomic correlates of response to immune checkpoint blockade. *Nature Medicine*. 2019. Vol. 25, № 3. P. 389–402. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0382-x>
8. Nelli F., Fabbri A., Virtuoso A., Giannarelli D., Giron Berrios J.R., Marrucci E., et al. Early changes in LIPI score predict immune-related adverse events: A propensity score matched analysis in advanced non-small cell lung cancer patients on immune checkpoint blockade. *Cancers (Basel)*. 2024. Vol. 16, № 2. 453 p. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers16020453>

REFERENCES

1. Man J., Millican J., Mulvey A., GebSKI V., Hui R. Response rate and survival at key timepoints with PD-1 blockade vs chemotherapy in PD-L1 subgroups: Meta-analysis of metastatic NSCLC trials. *JNCI Cancer Spectrum*. 2021;5(3):pkab012. DOI: <https://doi.org/10.1093/jncics/pkab012>
2. Mussafi O., Mei J., Mao W., Wan Y. Immune checkpoint inhibitors for PD-1/PD-L1 axis in combination with other immunotherapies and targeted therapies for non-small cell lung cancer. *Frontiers in Oncology*. 2022;12:948405. DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.948405>
3. Brahmer J., Reckamp K.L., Baas P., Crinò L., Eberhardt W.E., Poddubskaya E., et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(2):123–35. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504627>
4. Liu N., Mao J., Tao P., Chi H., Jia W., Dong C. The relationship between NLR/PLR/LMR levels and survival prognosis in patients with non-small cell lung carcinoma treated with immune checkpoint inhibitors. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(3):e28617. DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000028617>
5. Zhang Y., Liu B., Kutenko S., Li W. Prognostic value of neutrophil-lymphocyte ratio and lactate dehydrogenase in melanoma patients treated with immune checkpoint inhibitors: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(32):e29536. DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000029536>
6. Asano Y., Yamamoto N., Demura S., Hayashi K., Takeuchi A., Kato S., et al. Novel predictors of immune checkpoint inhibitor response and prognosis in advanced non-small-cell lung cancer with bone metastasis. *Cancer Medicine*. 2023;12(11):12425–37. DOI: <https://doi.org/10.1002/cam4.5952>
7. Keenan T.E., Burke K.P., Van Allen E.M. Genomic correlates of response to immune checkpoint blockade. *Nature Medicine*. 2019;25(3):389–402. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0382-x>
8. Nelli F., Fabbri A., Virtuoso A., Giannarelli D., Giron Berrios J.R., Marrucci E., et al. Early changes in LIPI score predict immune-related adverse events: A propensity score matched analysis in advanced non-small cell lung cancer patients on immune checkpoint blockade. *Cancers (Basel)*. 2024;16(2):453. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers16020453>

9. Jiang H., Li B., Wu M., Wang Q., Li Y. Association of the Advanced Lung Cancer Inflammation Index (ALI) and Gustave Roussy Immune (GRIIm) score with immune checkpoint inhibitor efficacy in patients with gastrointestinal and lung cancer. *BMC Cancer*. 2024. Vol. 24, № 1. 428 p. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12885-024-12149-1>
10. Dimitrakopoulos F.I., Nikolakopoulos A., Kottorou A., Kalofonou F., Liolis E., Frantzi T., et al. PIOS (Patras Immunotherapy Score) score is associated with best overall response, progression-free survival, and post-immunotherapy overall survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with anti-PD-1 inhibitors. *Cancers (Basel)*. 2020. Vol. 12, № 5. 1257 p. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers12051257>
11. Wang L., Long X., Zhu Y., et al. Association of prognostic nutritional index with long-term survival in lung cancer receiving immune checkpoint inhibitors: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2024. Vol. 103, № 52. e41087 p. DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000041087>
12. Radens C.M., Blake D., Jewell P., et al. Meta-analysis of transcriptomic variation in T-cell populations reveals both variable and consistent signatures of gene expression and splicing. *RNA*. 2020. Vol. 26, № 10. P. 1320–1333. DOI: <https://doi.org/10.1261/rna.075929.120>
13. Karantanos T., Karanika S., Seth B., et al. The absolute lymphocyte count can predict the overall survival of patients with non-small cell lung cancer on nivolumab: A clinical study. *Clinical & Translational Oncology*. 2019. Vol. 21, № 2. P. 206–212. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12094-018-1908-2>
14. Punjabi A., Barrett E., Cheng A., et al. Neutrophil-lymphocyte ratio and absolute lymphocyte count as prognostic markers in patients treated with curative-intent radiotherapy for non-small cell lung cancer. *Clinical Oncology (Royal College of Radiologists)*. 2021. Vol. 33, № 8. P. e331–e338. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clon.2021.03.019>
15. Yang F., Markovic S.N., Molina J.R., et al. Association of sex, age, and Eastern Cooperative Oncology Group performance status with survival benefit of cancer immunotherapy in randomized clinical trials: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Network Open*. 2020. Vol. 3, № 8. e2012534 p. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.12534>
16. Mojsak D., Kuklińska B., Dębczyński M., Mróz R.M. Immunotherapy in patients with non-small cell lung cancer with ECOG PS 2. *Contemporary Oncology (Poznań)*. 2021. Vol. 25, № 1. P. 53–56. DOI: <https://doi.org/10.5114/wo.2021.105031>
17. Sehgal K., Gill R.R., Widick P., Bindal P., McDonald D.C., Shea M., Rangachari D., Costa D.B. Association of performance status with survival in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with pembrolizumab monotherapy. *JAMA Network Open*. 2021. Vol. 4, № 2. e2037120 p. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.37120>
18. Tamiya M., Tamiya A., Inoue T., Kimura M., Kunimasa K., Nakahama K., Taniguchi Y., Shiroyama T. Metastatic site as a predictor of nivolumab efficacy in patients with advanced non-small cell lung cancer: A retrospective multicenter trial. *PLoS One*. 2018. Vol. 13, № 2. e0192227 p. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192227>
19. Kang D.H., Chung C., Kim J.O., Jung S.S., Park H.S., Park D.I., Jung S.Y., Park M., Lee J.E. Pleural or pericardial metastasis: A significant factor affecting efficacy and adverse events in lung cancer patients treated with PD-1/PD-L1 inhibitors. *Thoracic Cancer*. 2018. Vol. 9, № 11. P. 1500–1508. DOI: <https://doi.org/10.1111/1759-7714.12877>
20. Kuijpers C.C.H.J., Hendriks L.E.L., Derks J.L., Dingemans A.C., van Lindert A.S.R., van den Heuvel M.M., Damhuis R.A., Willems S.M. Association of molecular status and metastatic organs at diagnosis in patients with stage IV non-squamous non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2018. Vol. 121. P. 76–81. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2018.05.006>
9. Jiang H, Li B, Wu M, Wang Q, Li Y. Association of the Advanced Lung Cancer Inflammation Index (ALI) and Gustave Roussy Immune (GRIIm) score with immune checkpoint inhibitor efficacy in patients with gastrointestinal and lung cancer. *BMC Cancer*. 2024;24(1):428. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12885-024-12149-1>
10. Dimitrakopoulos FI, Nikolakopoulos A, Kottorou A, Kalofonou F, Liolis E, Frantzi T, et al. PIOS (Patras Immunotherapy Score) score is associated with best overall response, progression-free survival, and post-immunotherapy overall survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with anti-PD-1 inhibitors. *Cancers (Basel)*. 2020;12(5):1257. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers12051257>
11. Wang L, Long X, Zhu Y, et al. Association of prognostic nutritional index with long-term survival in lung cancer receiving immune checkpoint inhibitors: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2024;103(52):e41087. DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000041087>
12. Radens CM, Blake D, Jewell P, et al. Meta-analysis of transcriptomic variation in T-cell populations reveals both variable and consistent signatures of gene expression and splicing. *RNA*. 2020;26(10):1320–33. DOI: <https://doi.org/10.1261/rna.075929.120>
13. Karantanos T, Karanika S, Seth B, et al. The absolute lymphocyte count can predict the overall survival of patients with non-small cell lung cancer on nivolumab: A clinical study. *Clinical & Translational Oncology*. 2019;21(2):206–12. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12094-018-1908-2>
14. Punjabi A, Barrett E, Cheng A, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio and absolute lymphocyte count as prognostic markers in patients treated with curative-intent radiotherapy for non-small cell lung cancer. *Clinical Oncology (Royal College of Radiologists)*. 2021;33(8):e331–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clon.2021.03.019>
15. Yang F, Markovic SN, Molina JR, et al. Association of sex, age, and Eastern Cooperative Oncology Group performance status with survival benefit of cancer immunotherapy in randomized clinical trials: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Network Open*. 2020;3(8):e2012534. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.12534>
16. Mojsak D, Kuklińska B, Dębczyński M, Mróz RM. Immunotherapy in patients with non-small cell lung cancer with ECOG PS 2. *Contemporary Oncology (Poznań)*. 2021;25(1):53–6. DOI: <https://doi.org/10.5114/wo.2021.105031>
17. Sehgal K, Gill RR, Widick P, Bindal P, McDonald DC, Shea M, Rangachari D, Costa DB. Association of performance status with survival in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with pembrolizumab monotherapy. *JAMA Network Open*. 2021;4(2):e2037120. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.37120>
18. Tamiya M, Tamiya A, Inoue T, Kimura M, Kunimasa K, Nakahama K, Taniguchi Y, Shiroyama T. Metastatic site as a predictor of nivolumab efficacy in patients with advanced non-small cell lung cancer: A retrospective multicenter trial. *PLoS One*. 2018;13(2):e0192227. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192227>
19. Kang DH, Chung C, Kim JO, Jung SS, Park HS, Park DI, Jung SY, Park M, Lee JE. Pleural or pericardial metastasis: A significant factor affecting efficacy and adverse events in lung cancer patients treated with PD-1/PD-L1 inhibitors. *Thoracic Cancer*. 2018;9(11):1500–8. DOI: <https://doi.org/10.1111/1759-7714.12877>
20. Kuijpers CCHJ, Hendriks LEL, Derks JL, Dingemans AC, van Lindert ASR, van den Heuvel MM, Damhuis RA, Willems SM. Association of molecular status and metastatic organs at diagnosis in patients with stage IV non-squamous non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2018;121:76–81. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2018.05.006>

Перспективи подальших досліджень

В подальшому планується дослідити щільність вісцерального та підшкірного жиру у пацієнтів, що отримували ІКТ та оцінити його зв'язок з ефективністю імунотерапії.

Prospects for further research

In the future, the visceral and subcutaneous fat density in patients receiving ICIs will be investigated, and its relationship with the effectiveness of immunotherapy will be evaluated.

Конфлікт інтересів

Автор рукопису засвідчує відсутність конфлікту інтересів.

Conflict of interest

The author declares no conflict of interest.

Інформація про фінансування

Дослідження виконано в Сумському державному університеті Міністерства освіти і науки України як складова Рамкової програми Європейського Союзу з наукових досліджень та інновацій «Горизонт 2020» «Роль системи репарації ДНК у патогенезі та імуногенності раку легень», номер державної

Funding information

The research was conducted at Sumy State University of the Ministry of Education and Science of Ukraine as part of the European Union's «Horizon 2020» Framework Programme for Research and Innovation «The role of the DNA repair system in the pathogenesis and immunogenicity of lung cancer»

реєстрації: 0123U102755, шифр теми: PH/11-2023, прикладна, термін виконання: 2023–2024 рр., керівник – професор кафедри патологічної анатомії, доктор медичних наук, професор Р.А. Москаленко.

(state registration number: 0123U102755, topic code: PH/11-2023, applied, deadline: 2023–2024, head – professor of the Pathology Department, Doctor of Medical Sciences, Professor R. A. Moskalenko.

Подяка

Acknowledgments

Висловлюю подяку Скрипник Ганні за допомогу у зборі клінічної інформації.

I would like to thank Anna Skrypnyk for her assistance in collecting clinical information.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Москаленко Юлія Василівна – кандидат медичних наук, доцент кафедри онкології та радіології Сумського державного університету Міністерства освіти і науки України; вул. Привокзальна, буд. 31, м. Суми, Україна, 40022; е-mail: yl.moskalenko@med.sumdu.edu.ua
моб.: +38 (097) 615-73-96

Внесок автора: концептуалізація, методологія, збір інформації, написання рукопису, фінансування публікації, статистична обробка даних, візуалізація, остаточна перевірка рукопису.

Moskalenko Yuliia Vasylivna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Department of Oncology and Radiology of the Sumy State University of Ministry of Education and Science of Ukraine; 31 Pryvokzalna Str., Sumy, Ukraine, 40022;

e-mail: yl.moskalenko@med.sumdu.edu.ua
tel.: +38 (097) 615-73-96

Author's contribution: conceptualization, methodology, information collection, manuscript preparation, funding acquisition, statistical data processing, visualization, and final review of the manuscript.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
13.01.2025

Отримано після рецензування
Received after review
18.02.2025

Прийнято до друку
Accepted for printing
23.02.2025

Опубліковано
Published
28.02.2025

DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-52-06>
УДК: 616.36-091.8-053.3-053.18:[616.98:578.828ВІЛ]-055.26



Морфометричні параметри непаренхіматозних клітин печінки померлих дітей віком від 6 до 12 місяців від ВІЛ-моноінфікованих матерів

Панов С.І.¹, <https://orcid.org/0000-0001-9264-0088>, e-mail: StanislavPanov@karazin.ua
Шерстюк С.О.¹, <https://orcid.org/0000-0001-6062-7962>, e-mail: sergeysherstyuk@karazin.ua
Сидоренко Р.В.¹, <https://orcid.org/0009-0002-4442-4924>, e-mail: Sidorenko.v1277@gmail.com
Лядова Т.І.¹, <https://orcid.org/0000-0002-5892-2599>, e-mail: t.lyadova@karazin.ua
Шломі К.^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0002-3170-5295>, e-mail: Shlomiconstantini@gmail.com

¹Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна

Міністерства освіти і науки України, Харків, Україна

²Медичний факультет імені Саклера, Тель-Авівський університет,
Тель-Авів, Ізраїль

³Відділення дитячої нейрохірургії, Дитяча лікарня імені Дани,
Медичний центр Тель-Авіва, Тель-Авів, Ізраїль

The morphometric parameters of non-parenchymal liver cells of 6–12-months old dead children from HIV-mono-infected mothers

Panov S.I.¹, <https://orcid.org/0000-0001-9264-0088>, e-mail: StanislavPanov@karazin.ua
Sherstyuk S.O.¹, <https://orcid.org/0000-0001-6062-7962>, e-mail: sergeysherstyuk@karazin.ua
Sydorenko R.V.¹, <https://orcid.org/0009-0002-4442-4924>, e-mail: Sidorenko.v1277@gmail.com
Liadova T.I.¹, <https://orcid.org/0000-0002-5892-2599>, e-mail: t.lyadova@karazin.ua
Shlomi C.^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0002-3170-5295>, e-mail: Shlomiconstantini@gmail.com

¹V.N. Karazin Kharkiv National University
of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

²Sackler Faculty of Medicine, Tel-Aviv University,
Tel-Aviv, Israel

³Department of Pediatric Neurosurgery, Dana Children's Hospital,
Tel-Aviv Medical Center, Tel-Aviv, Israel

Ключові слова:

вірус імунodefіциту людини, печінка, клітини Купфера, зірчасті клітини печінки, печінково-асоційовані лімфоцити.

Для кореспонденції:

Панов Станіслав Ігорович
Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, кафедра нормальної анатомії та фізіології людини; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: StanislavPanov@karazin.ua

© Панов С.І., Шерстюк С.О.,
Сидоренко Р.В., Лядова Т.І.,
Шломі К., 2025

РЕЗЮМЕ

Актуальність. ВІЛ-інфекція є однією з найактуальніших глобальних медико-соціальних проблем сучасності, що охоплює всі вікові групи, включаючи новонароджених та дітей, народжених від ВІЛ-інфікованих матерів. Попри значну кількість досліджень, присвячених ВІЛ-інфекції у дорослого населення, дані щодо морфо-функціональних змін печінки у дітей першого року життя залишаються обмеженими. Особливу увагу заслуговує вивчення стану непаренхіматозних клітин печінки – клітин Купфера, зірчастих клітин, дендритних клітин і печінково-асоційованих Т-лімфоцитів – як важливих елементів імунної мікроструктури печінкової тканини.

Мета роботи – морфометричне дослідження непаренхіматозних клітин печінки дітей до одного року, народжених від ВІЛ-моноінфікованих матерів, для поглибленого розуміння механізмів ураження печінкової тканини при антенатальному інфікуванні.

Матеріали та методи. Дослідження проведено на 87 біоптатах печінки дітей експериментальної групи та 45 зразках тканини печінки контрольної групи. Застосовано класичні гістологічні методики та імуногістохімічне забарвлення із використанням маркерів CD68, α-SMA, CD4, CD8 та CD1a.

Результати та їх обговорення. Морфометричний аналіз показав значне зниження кількості клітин Купфера ($11,4 \pm 2,3\%$) та CD4-позитивних лімфоцитів ($19,9 \pm 1,5\%$) порівняно з контролем ($21,2 \pm 2,5\%$ і $43,3 \pm 4,9\%$ відповідно), що свідчить про імунну дисфункцію печінки. Водночас встановлено достовірне зростання кількості активованих зірчастих клітин ($26,5 \pm 3,3\%$ проти $9,8 \pm 1,2\%$) і дендритних клітин ($4,7 \pm 0,9\%$ проти $2,6 \pm 0,3\%$).

Висновки. Отримані результати демонструють глибокі порушення клітинного імунітету печінки у дітей від ВІЛ-інфікованих матерів, активацію фіброгенезу та збільшення пулу антиген-презентуючих клітин. Виявлені зміни можуть мати важливе патогенетичне значення для формування хронічних гепатопатій та прогресуючого фіброзу в ранньому дитячому віці. Представлені морфологічні дані можуть бути використані для вдосконалення ранньої діагностики, моніторингу та профілактики уражень печінки у цієї вразливої категорії пацієнтів.

Для цитування:

Панов С.І., Шерстюк С.О., Сидоренко Р.В., Лядова Т.І., Шломи К. Морфометричні параметри непаренхіматозних клітин печінки померлих дітей віком від 6 до 12 місяців від ВІЛ-моноінфікованих матерів. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина*. 2025. Т. 33. № 1(52). С. 69–80. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-52-06>

Key words:

HIV, liver, Kupffer cells, hepatic stellate cells, liver-associated lymphocytes.

For correspondence:

Panov Stanislav Igorovych
V.N. Karazin Kharkiv National University
of the Ministry of Education and Science
of Ukraine, Department of Human Anatomy
and Physiology;
4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: StanislavPanov@karazin.ua

© *Panov S.I., Sherstiuk S.O.,
Sydorenko R.V., Liadova T.I.,
Shlomi C., 2025*

ABSTRACT

Background. HIV infection remains one of the most pressing global medico-social challenges, affecting all age and social groups, including newborns and infants born to HIV-infected mothers. Despite the considerable amount of research dedicated to adult HIV-infected populations, data on the morphofunctional changes in the liver of infants within the first year of life remain limited. Of particular interest is the study of non-parenchymal liver cells – Kupffer cells, hepatic stellate cells, dendritic cells, and liver-associated T-lymphocytes – which play a crucial role in maintaining hepatic immune homeostasis.

Purpose – study was to conduct a morphometric analysis of non-parenchymal liver cells in infants born to HIV-monoinfected mothers, in order to elucidate the mechanisms of liver injury in this vulnerable cohort.

Materials and Methods. The study was based on 87 liver tissue samples from the experimental group and 45 samples from a control group. Histological and immunohistochemical methods were applied using specific antibodies (CD68, α -SMA, CD4, CD8, CD1a).

Results. The morphometric assessment revealed a statistically significant decrease in the number of Kupffer cells ($11.4 \pm 2.3\%$) and CD4-positive lymphocytes ($19.9 \pm 1.5\%$) compared to the control group ($21.2 \pm 2.5\%$ and $43.3 \pm 4.9\%$, respectively), indicating impaired immune defense mechanisms in the liver. Simultaneously, there was a marked increase in activated hepatic stellate cells ($26.5 \pm 3.3\%$ vs. $9.8 \pm 1.2\%$) and dendritic cells ($4.7 \pm 0.9\%$ vs. $2.6 \pm 0.3\%$).

Conclusions. These findings demonstrate profound alterations in the hepatic immune microenvironment of infants born to HIV-infected mothers, including suppression of cellular immunity, activation of fibrogenic processes, and expansion of antigen-presenting cell populations. The detected changes may contribute to the early development of chronic liver diseases and fibrosis. The results of this study may serve as a morphological basis for improving diagnostic approaches, prognosis, and preventive strategies for liver pathologies in HIV-exposed infants.

For citation:

Panov SI, Sherstiuk SO, Sydorenko RV, Liadova TI, Shlomi C. The morphometric parameters of non-parenchymal liver cells of 6–12-months old dead children from HIV-mono-infected mothers. *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine*. 2025;33(1(52)):69–80. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-52-06>

ВСТУП

ВІЛ-інфекція є глобальною медико-соціальною проблемою, яка характеризується значною увагою та суттєвими витратами ресурсів з боку міжнародної спільноти. Всі дослідження, пов'язані з ВІЛ, викликають інтерес не лише медичної та наукової громадськості, але й урядових структур та засобів масової інформації. Інфекція уражує представників усіх соціальних груп, незалежно від віку та статі, зокрема дітей та плодів від ВІЛ-позитивних матерів.

За офіційними даними ЮНЕЙДС по ВІЛ/СНІД (UNAIDS, 2018), у світі зареєстровано близько 36,9 млн (95% довірчий інтервал: 31,1–43,9 млн) осіб, що

INTRODUCTION

HIV infection is a global medical and social problem that is characterized by significant attention and considerable resource expenditures from the international community. All research related to HIV arouses interest not only within the medical and scientific communities but also among government institutions and the mass media. The infection affects representatives of all social groups, regardless of age or gender, including children and fetuses born to HIV-positive mothers.

According to official UNAIDS data on HIV/AIDS (UNAIDS, 2018), approximately 36.9 million people worldwide (95% confidence interval: 31.1–43.9 million) are

страждають на ВІЛ. Серед цієї кількості дорослі становлять приблизно 35,1 мільйона (29,6–41,7 млн), а дитяча популяція (до 15 років) – 1,8 млн (1,3–2,4 млн). Кількість ВІЛ-інфікованих жінок старше 15 років досягає 18,2 млн (15,6–21,4 млн). В Україні у 2018 році було зареєстровано близько 240 тис. (230–260 тис.) ВІЛ-інфікованих, серед яких дітей молодше 15 років – приблизно 5000 (4500–5900). ВІЛ-позитивних жінок старше 15 років виявлено 110 тис. (100–120 тис.) [1, 2].

Через домінування дорослих серед ВІЛ-інфікованих пацієнтів у науковій літературі спостерігається помітна недостатність даних щодо особливостей патологічних процесів у дітей та новонароджених, народжених від ВІЛ-інфікованих матерів. Традиційно основна увага дослідників приділяється патологічним змінам у лімфо-ретикулярній системі та розвитку опортуністичних інфекцій у дитячого контингенту, що зумовлено специфікою взаємодії ВІЛ із клітинами-мішенями [3]. Печінка, як складний поліфункціональний орган, також визнається важливою мішенню для ВІЛ, що підтверджується дослідженнями серед дорослих пацієнтів [4, 5].

У літературі наведені дані щодо гепатомегалії у дітей, народжених ВІЛ-позитивними матерями [6], проте бракує детального аналізу структур печінки, які задіяні до розвитку патологічного процесу, та механізмів їхнього ураження. Враховуючи це, актуальним є дослідження стану непаренхіматозних клітин печінки у мертвонароджених та дітей до одного року від матерів інфікованих ВІЛ-моноінфекцією.

Мета роботи – аналіз морфометричних параметрів непаренхіматозних клітин печінки у дітей до одного року, народжених ВІЛ-моноінфікованими матерями, з подальшим впровадженням результатів у практику діагностики печінкових патологій у дітей.

living with HIV. Among them, adults account for approximately 35.1 million (29.6–41.7 million), while the pediatric population (under 15 years) represents 1.8 million (1.3–2.4 million). The number of HIV-infected women older than 15 years reaches 18.2 million (15.6–21.4 million). In Ukraine, approximately 240.000 (230.000–260.000) people were registered with HIV in 2018, including approximately 5.000 (4.500–5.900) children under the age of 15. The number of HIV-positive women older than 15 years was 110.000 (100.000–120.000) [1, 2].

Due to the predominance of adults among HIV-infected patients, there is a noticeable lack of data in the scientific literature regarding the characteristics of pathological processes in children and newborns born to HIV-infected mothers. Traditionally, researchers have focused on pathological changes in the lymphoreticular system and the development of opportunistic infections in the pediatric population, which is due to the specific interaction between HIV and target cells [3]. The liver, as a complex multifunctional organ, is also recognized as an important target for HIV, as confirmed by studies in adult patients [4, 5].

The literature provides data on hepatomegaly in children born to HIV-positive mothers [6]; however, there is a lack of detailed analysis of the liver structures involved in the pathological process and the mechanisms of their damage. Considering this, the study of the state of non-parenchymal liver cells in stillborns and children up to one year old from HIV-monoinfected mothers is relevant.

Objective – of the study is to analyze the morphometric parameters of non-parenchymal liver cells in children under one year of age born to HIV-monoinfected mothers, with the further implementation of the findings into diagnostic practice of pediatric liver pathology.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

MATERIALS AND METHODS

У дослідженні було використано 87 біоптатів печінкової тканини дітей віком до одного року, народжених від матерів інфікованих ВІЛ-моноінфекцією (експериментальна група N 12), а також 45 зразків тканини печінки доношених здорових новонароджених, що народились від соматично здорових матерів на тлі фізіологічної вагітності (контрольна група K). Гестаційний вік у всіх випадках становив 37–40 тижнів. До контрольної групи входили новонароджені, які загинули внаслідок черепно-мозкової травми та мертвонароджені, які загинули від передчасного відшарування нормально розташованої плаценти. Тривалість життя дітей, що загинули внаслідок черепно-мозкової травми становила до 24 годин. Діти групи N 12 мали підтверджений офіційно ВІЛ-статус та померли від гострої серцево-легеневої недостатності внаслідок розвитку ВІЛ-асоційованих інфекцій (пневмоцистної пневмонії, аспергільозу легень).

Матеріал для дослідження отримано шляхом аутопсії відповідно до положень «Інструкції про проведення розтинів» (Наказ МОЗ України № 6 від 17.01.1995 р.), етичних норм та положень Міністерства охорони здоров'я України № 690 від 23.09.2009 р., а також «Порядку вилучення біологічних об'єктів у померлих для наукових цілей» (2018). Матеріал був

The study included 87 liver tissue biopsy specimens from children under one year old born to HIV-monoinfected mothers (experimental group N12), as well as 45 liver tissue samples from full-term healthy newborns born to somatically healthy mothers during physiological pregnancy (control group K). The gestational age in all cases was 37–40 weeks. The control group included newborns who died due to traumatic brain injury and stillborns who died as a result of premature detachment of a normally located placenta. The lifespan of children who died due to brain injury did not exceed 24 hours. Children in group N12 had officially confirmed HIV status and died from acute cardiopulmonary failure due to HIV-associated infections (Pneumocystis pneumonia, pulmonary aspergillosis).

The material was obtained via autopsy in accordance with the «Instruction on Conducting Autopsies» (Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 6 dated January 17, 1995), ethical standards and regulations of the Ministry of Health of Ukraine No. 690 dated September 23, 2009, and the «Procedure for Obtaining Biological Samples from Deceased Individuals for Scientific Purposes» (2018). Material was collected between 1998–2018 at the Dnipro and Odesa Regional Pathological-anatomical Bureaus. All studies were conducted in

вилучений протягом 1998–2018 років у Дніпровському та Одеському обласних патологоанатомічних бюро. Усі дослідження були проведені відповідно до Конвенції Ради Європи про захист прав людини та гідності у зв'язку із застосуванням біології та медицини: Конвенції про права людини та біомедицину (ETS № 164) від 04.04.1997 року, а також Гельсінської декларації Всесвітньої організації охорони здоров'я (2008). Дослідження були схвалені Комісією з етики та біоетики медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна (протокол № 3 від 25 жовтня 2023 р).

Середній вік матерів з ВІЛ-моно-інфекцією становив 26.0 ± 4.1 року (діапазон 22–30 років). Усі матері мали низький соціально-економічний статус, вагітність не планували та не спостерігались під час вагітності. Більшість жінок дізналися про свій ВІЛ-статус безпосередньо перед пологами або одразу після них та відмовились від антиретровірусної терапії. Три жінки народили в домашніх умовах та були інформовані про свій ВІЛ-позитивний статус тільки після звернення до медичних закладів через тяжкий перебіг опортуністичних інфекцій у дітей. Всі матері були офіційно підтвердженими ВІЛ-моноінфікованими без клінічних проявів СНІДу або інших ко-інфекцій. Жінки не вживали наркотичні речовини, не зловживали алкоголем та мали постійне місце проживання.

Для морфологічних досліджень зразки печінкової тканини фіксували в 10% нейтральному формаліні з подальшою стандартною гістологічною проводкою (спирти зростаючої концентрації, рідина Никифорова, хлороформ) та заливкою до парафіну. Серійні зрізи завтовшки 3–5 мкм виготовляли на мікроскопі Microm HM-340 та забарвлювали гематоксиліном і еозином.

Імуногістохімічні характеристики непаренхіматозних клітин печінки визначали методом непрямой імунопероксидазної реакції на парафінових зрізах товщиною 3–5 мкм. Позитивні сигнали оцінювали за допомогою морфометричної сітки Автандилова (100 рівновіддалених точок) при збільшенні $\times 200$, підраховуючи частку позитивно забарвлених структур у 10 випадково вибраних полях зору з наступним представленням даних у відсотках [7].

Для оцінки експресії клітин Купфера, зірчастих клітин печінки, Т-лімфоцитів CD4, CD8 та дендритних клітин використовували відповідні моноклональні антитіла (CD68, α -SMA, CD4, CD8, CD1a від DAKO Biotechnology Co., Ltd, Данія). Обробка зрізів включала етапи депарафінізації, відновлення антигенів, блокування ендогенної пероксидази та неспецифічних реакцій, інкубацію з первинними антитілами протягом ночі при 4°C, подальшу інкубацію з вторинними антитілами та візуалізацію діамінобензидином із подальшим контрастуванням гематоксиліном.

Для оцінки рівня експресії зірчастих клітин печінки використовували анти- α -SMA антитіла (1:100, DAKO Biotechnology Co., Ltd, Данія). Блоки нагрівали протягом 60 хвилин при температурі 60°C, депарафінізували ксилолом і промивали у спиртах з пониженням їхньої концентрації. Експозицію антигенних ділянок проводили шляхом інкубації в розчині цитратного буфера з pH 6 у мікрохвильовій печі (3 цикли тривалістю по 5 хвилин кожний). Для блокування активності

згідно з Конвенцією Ради Європи про захист прав людини та гідності у зв'язку із застосуванням біології та медицини: Конвенції про права людини та біомедицину (ETS № 164) від 04.04.1997; the Helsinki Declaration of World Health Association (2008) and were approved by the Commission on Ethics and Bioethics of the School of Medicine V.N. Karazin Kharkiv National University (October 25, 2023 protocol No. 3).

The average age of HIV-monoinfected mothers was 26.0 ± 4.1 years (range: 22–30 years). All mothers had low socioeconomic status, did not plan their pregnancies, and did not undergo prenatal monitoring. Most women learned about their HIV status shortly before or immediately after delivery and refused antiretroviral therapy. Three women delivered at home and were informed of their HIV-positive status only after seeking medical help due to severe opportunistic infections in their children. All mothers had officially confirmed HIV-monoinfection without clinical signs of AIDS or co-infections. They did not use drugs, did not abuse alcohol, and had permanent residence.

Liver tissue samples were fixed in 10% neutral formalin and processed using standard histological techniques (ascending alcohol concentrations, Nikiforov's fluid, chloroform) and embedded in paraffin. Serial sections 3–5 μ m thick were prepared using a Microm HM-340 microtome and stained with hematoxylin and eosin.

Immunohistochemical characterization of non-parenchymal liver cells was performed using the indirect immunoperoxidase method on 3–5 μ m paraffin sections. Positive signals were evaluated using Avtandilov's morphometric grid (100 equidistant points) at $\times 200$ magnification, calculating the percentage of positively stained structures in 10 randomly selected fields of view [7].

To assess the expression of Kupffer cells, hepatic stellate cells, CD4 and CD8 T-lymphocytes, and dendritic cells, specific monoclonal antibodies (CD68, α -SMA, CD4, CD8, CD1a; DAKO Biotechnology Co., Ltd, Denmark) were used. Tissue sections underwent deparaffinization, antigen retrieval, endogenous peroxidase blocking, and nonspecific reaction blocking, followed by overnight incubation with primary antibodies at 4°C, incubation with secondary antibodies, and visualization with diaminobenzidine (DAB), followed by hematoxylin counterstaining.

Expression of liver-associated T-lymphocytes with CD4 and CD8 phenotypes was assessed using monoclonal antibodies: CD4 (clone OPD4 M834) and CD8 (clone OPD8 M7103; DAKO Biotechnology Co., Ltd, Denmark). Paraffin blocks were heated for 60 minutes at 60°C, deparaffinized in xylene, and washed in alcohols of decreasing concentration. Endogenous peroxidase activity was blocked with 3% hydrogen peroxide solution. Primary antibodies were used at dilutions of 1:1000 (CD4) and 1:50 (CD8) and incubated overnight. Sections were then incubated with biotinylated anti-mouse antibodies for 15 minutes at 37°C, followed by application of a streptavidin-biotin-peroxidase complex for 15 minutes at 37°C. Visualization was performed using diaminobenzidine with hematoxylin counterstaining.

A monoclonal antibody against CD1a molecule (GM357104, clone 010, DAKO Biotechnology Co., Ltd., Denmark) was used to assess the expression of dendritic cells. The paraffin blocks were similarly heated for

ендогенної пероксидази використовували 0,3% розчин H_2O_2 в метанолі, а потім використовували звичайну сироватку для блокування неспецифічних антигенів. Зрізи інкубували з первинними антитілами, розведеними за рекомендацією виробника (1:100), протягом ночі при температурі 4°C. Нарешті, зрізи забарвлювали з використанням діамінобензидину з подальшим контрастуванням гематоксиліном.

Оцінку експресії печінково-асоційованих Т-лімфоцитів з фенотипами CD4 і CD8 здійснювали за допомогою імуногістохімічного методу з використанням моноклональних антитіл: для CD4 – клон OPD4 M834, для CD8 – клон OPD8 M7103 («DAKO Biotechnology Co., Ltd», Данія). Парафінові блоки нагрівали впродовж однієї години при 60°C, після чого проводили депарафінізацію шляхом занурення в ксилол із подальшим промиванням у спиртах зі зменшуваною концентрацією. Для блокування ендогенної активності пероксидази використовували 3% розчин перекису водню. Первинні антитіла проти CD4 та CD8 застосовували у розведеннях 1:1000 та 1:50 відповідно, інкубацію проводили протягом ночі. Потім зрізи інкубували з біотинізованими анти-мишачими антитілами протягом 15 хвилин при температурі 37°C, після чого вносили стрептавідин-біотиновий комплекс, кон'югований з пероксидазою, і витримували також протягом 15 хвилин за температури 37°C. Забарвлення завершували застосуванням діамінобензидину (DAV) із наступним контрастуванням гематоксиліном.

Для оцінки експресії дендритних клітин використовували моноклональне антитіло проти молекули CD1a (GM357104, клон 010, «DAKO Biotechnology Co., Ltd», Данія). Парафінові блоки аналогічно нагрівали впродовж 60 хвилин за температури 60°C, після чого виконували депарафінізацію ксилолом і проводили серію промивань у спиртах зі спадною концентрацією. Відновлення антигенних детермінант здійснювали шляхом обробки зрізів цитратним буфером (pH 6,0) у мікрохвильовій печі протягом 5 хвилин. Після цього також використовували 3% розчин H_2O_2 для блокування ендогенної пероксидази. Первинне антитіло до CD1a застосовували у розведенні 1:100 з інкубацією протягом ночі. Потім додавали біотинізовані вторинні анти-мишачі антитіла (15 хвилин, 37°C) і мічений пероксидазою стрептавідин-біотиновий комплекс (15 хвилин, 37°C). Візуалізацію антитіл завершували забарвленням діамінобензидином з подальшим контрастуванням гематоксиліном.

Отримані морфометричні показники виражені як середнє арифметичне (M) та стандартна помилка середнього (m). Достовірність різниці між досліджуваними групами визначалася за допомогою U-критерію Манна–Уїтні.

60 minutes at 60°C, after which they were deparaffinized with xylene and washed in a series of alcohols of decreasing concentration. Restoration of antigenic determinants was carried out by treating the sections with citrate buffer (pH 6.0) in a microwave oven for 5 minutes. After that, a 3% H_2O_2 solution was also used to block endogenous peroxidase. The primary antibody to CD1a was used at a dilution of 1:100 with incubation overnight. Then biotinylated secondary anti-mouse antibody was added (15 minutes, 37°C) and peroxidase-labeled streptavidin-biotin complex (15 minutes, 37°C). Antibody visualization was completed by diaminobenzidine staining followed by hematoxylin counterstaining.

Morphometric values were expressed as mean (M) ± standard error of the mean (m). Statistical significance between groups was assessed using the Mann–Whitney U test.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

RESULTS AND DISCUSSION

При мікроскопічному аналізі печінки дітей контрольної групи (K) встановлено, що орган має чітко виражену балочно-радіарну архітектуру з помірним і нерівномірним кровонаповненням синусоїдних капілярів та центральних вен, а також поодинокими осередками екстрамедулярного кровотворення. Гепатоцити цієї групи характеризувалися зернистою

Microscopic analysis of the liver in children from the control group (K) revealed a well-defined trabecular-radial architecture with moderate and uneven blood filling of sinusoidal capillaries and central veins, as well as occasional foci of extramedullary hematopoiesis. Hepatocytes demonstrated granular cytoplasm with moderate eosinophilia and round nuclei with basophilic staining.

цитоплазмою із помірною еозинофілією та ядрами округлої форми із базофільним забарвленням.

У дітей, народжених від ВІЛ-моноінфікованих матерів (група N12), гістологічна картина печінки суттєво відрізнялася. Виявлено порушення чіткості балочно-радіарної будови, виражену звивистість та надмірне повнокров'я центральних вен і синусоїдів. Характерною була наявність дрібновогнищевих лімфоїдних інфільтратів, які локалізувалися вздовж синусоїдних шляхів та в стромі портальних трактів. Гепатоцити мали характерну світлу цитоплазму пінистого вигляду, їх ядра були зміщені до периферії клітини та демонстрували підвищену інтенсивність забарвлення (гіперхромність). Крім того, у гепатоцитах реєструвалися дрібні й середньокаліберні жирові вакуолі, представлені оптично прозорими ділянками цитоплазми, також траплялися невеликі групи дво-ядерних гепатоцитів [8].

Під час аналізу синусоїдних капілярів печінки дітей контрольної групи (К), особливо у перипортальних відділах, було виявлено незначну кількість округлих клітин Купфера (CD68) з ядрами круглої форми (рис. 1).

Під час гістологічного дослідження печінки дітей контрольної групи (К) у просторах Діссе вздовж синусоїдних капілярів були виявлені поодинокі витягнуті зірчасті клітини печінки, які експресували α -гладеньком'язовий актин (α -ГМА) (рис. 2).

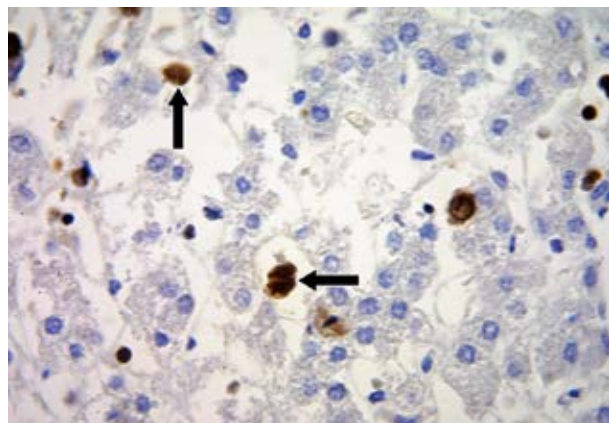


Рис. 1. Мікроскопічна будова печінки дитини контрольної групи (К). Клітини Купфера (CD68), локалізовані у просвіті синусоїдів (позначено стрілками).

Непрямий імунопероксидазний метод, збільшення $\times 400$

Fig. 1. Microscopic structure of the liver in a child from the control group (K). Kupfer cells (CD68) located in the sinusoidal lumen (arrows).

Indirect immunoperoxidase method, $\times 400$ magnification

У портальних трактах печінки контрольної групи реєструвалась значна кількість печінково-асоційованих лімфоцитів із позитивною експресією маркерів CD4 та CD8 (рис. 3). У синусоїдах цієї ж групи були представлені поодинокі дендритні клітини з експресією маркера CD1a (рис. 4).

Водночас, у печінці дітей групи N12, народжених від ВІЛ-інфікованих матерів, у просвітах синусоїдів були виявлені численні клітини Купфера (CD68) невеликих розмірів, що мали округлу форму та локалізувалися як поодинокі, так і формували малі скупчення навколо дегенеративно змінених гепатоцитів (рис. 5).

In children born to HIV-monoinfected mothers (group N12), the histological picture of the liver showed significant alterations. Disruption of the trabecular-radial structure was observed, along with tortuosity and excessive congestion of central veins and sinusoids. A distinctive feature was the presence of small lymphoid infiltrates localized along the sinusoidal pathways and in the stroma of the portal tracts. Hepatocytes showed light, foamy cytoplasm, with peripherally displaced hyperchromatic nuclei. In addition, small and medium-sized lipid vacuoles, represented by optically clear areas of cytoplasm, were observed, along with small groups of binucleated hepatocytes [8].

Analysis of the sinusoidal capillaries in the liver of control group children (K), particularly in the periportal zones, revealed a small number of round Kupffer cells (CD68) with round nuclei (Fig. 1).

Histological examination of liver samples from the control group (K) also identified isolated elongated hepatic stellate cells expressing α -SMA within the space of Disse along the sinusoidal capillaries (Fig. 2).

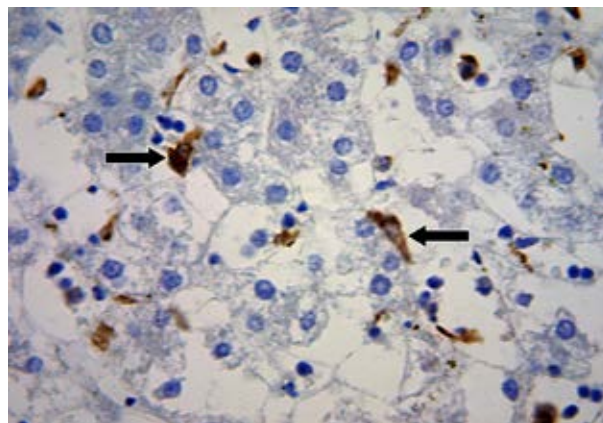


Рис. 2. Печінка дитини контрольної групи (К). Зірчасті клітини печінки (α -ГМА) у просторах Діссе (позначені стрілками).

Непрямий імунопероксидазний метод, збільшення $\times 400$

Fig. 2. Liver of a child from the control group (K). Hepatic stellate cells (α -SMA) in the space of Disse (arrows). Indirect immunoperoxidase method, $\times 400$ magnification

A significant number of liver-associated lymphocytes expressing CD4 and CD8 markers were detected in the portal tracts of control group liver samples (Fig. 3). In the sinusoids of this group, individual dendritic cells expressing CD1a were also observed (Fig. 4).

In contrast, numerous small Kupffer cells (CD68) were found in the sinusoids of children from group N12. These cells had a rounded shape and were located both individually and in small clusters around degeneratively altered hepatocytes (Fig. 5).

Marked proliferation of activated stellate cells (α -SMA) was observed in the space of Disse along

У просторах Діссе вздовж синусоїдів цієї групи спостерігалася значна проліферація активованих зірчастих клітин (α -ГМА), які характеризувалися збільшеними розмірами, вираженою витягнутою формою, наявністю множинних відростків та утворювали локальні скупчення (рис. 6).

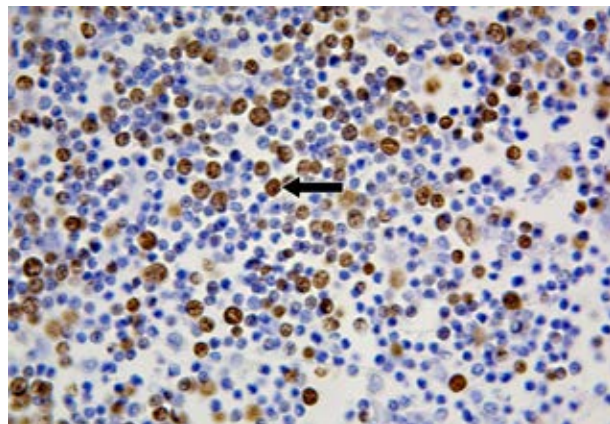


Рис. 3. Печінка дитини контрольної групи (К). CD4-позитивні печінково-асоційовані лімфоцити в портальному тракті (позначено стрілкою). Непрямий імунопероксидазний метод, збільшення $\times 400$
Fig. 3. Liver of a child from the control group (K). CD4-positive liver-associated lymphocytes in the portal tract (arrow). Indirect immunoperoxidase method, $\times 400$ magnification

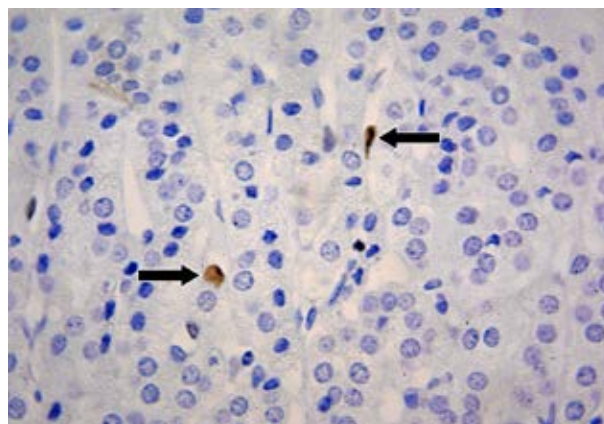


Рис. 4. Печінка дитини контрольної групи (К). Поодинокі дендритні клітини (CD1a) у просвіті синусоїдів (позначені стрілками). Непрямий імунопероксидазний метод, збільшення $\times 400$
Fig. 4. Liver of a child from the control group (K). Isolated dendritic cells (CD1a) in sinusoidal lumen (arrows). Indirect immunoperoxidase method, $\times 400$ magnification

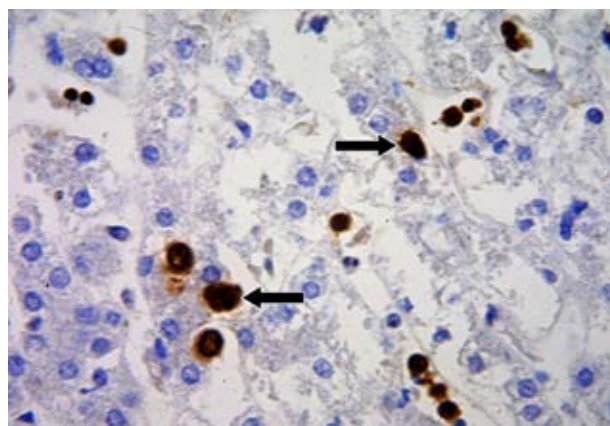


Рис. 5. Печінка дитини групи N12. Велика кількість клітин Купфера (CD68) в просвітах синусоїдів (позначено стрілками). Непрямий імунопероксидазний метод, збільшення $\times 400$
Fig. 5. Liver of a child from group N12. Numerous Kupfer cells (CD68) in sinusoidal lumen (arrows). Indirect immunoperoxidase method, $\times 400$ magnification

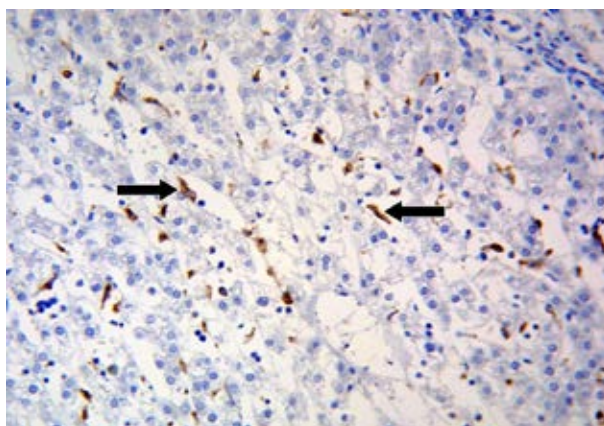


Рис. 6. Печінка дитини групи N12. Множинні активовані зірчасті клітини (α -ГМА) у просторах Діссе (позначені стрілками). Непрямий імунопероксидазний метод, збільшення $\times 200$
Fig. 6. Liver of a child from group N12. Multiple activated stellate cells (α -SMA) in the space of Disse (arrows). Indirect immunoperoxidase method, $\times 200$ magnification

У портальних трактах дітей групи N12 виявлялися лише поодинокі CD4- та CD8-позитивні печінково-асоційовані лімфоцити (рис. 7), тоді як у просвітах синусоїдів спостерігалась велика кількість дендритних клітин (CD1a) (рис. 8).

Отримані результати морфометричного аналізу не-паренхіматозних клітин печінки представлені в табл. 1.

Відомості з наукової літератури щодо морфологічних особливостей печінки дорослих пацієнтів з ВІЛ-інфекцією демонструють значне зниження кількості клітин Купфера з часом, що негативно впливає на здатність печінки до елімінації продуктів мікробної транслокації з портального кровообігу [9].

In the portal tracts of group N12 livers, only individual CD4- and CD8-positive liver-associated lymphocytes were found (Fig. 7), whereas a large number of dendritic cells (CD1a) were observed in the sinusoidal lumen (Fig. 8).

The results of the morphometric analysis of non-parenchymal liver cells are presented in Table 1.

Data from scientific literature on the liver morphology in HIV-infected adults demonstrate a progressive decline in the number of Kupfer cells over time, which negatively affects the liver's ability to eliminate microbial translocation products from the portal circulation [9].

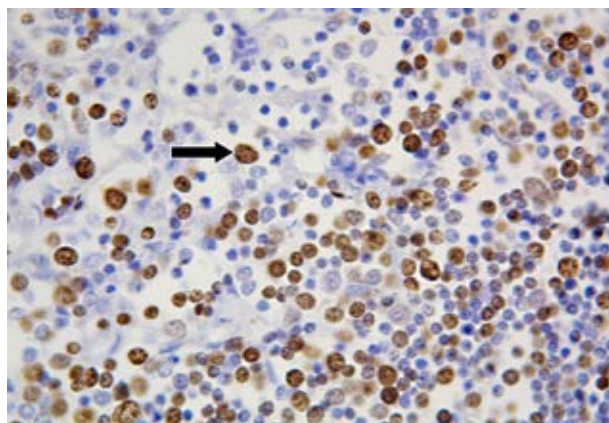


Рис. 7. Печінка дитини групи N12. CD4-позитивні лімфоцити в портальному тракті (позначено стрілкою).
Непрямий імунопероксидазний метод, збільшення $\times 400$
Fig. 7. Liver of a child from group N12. CD4-positive lymphocytes in the portal tract (arrow).
Indirect immunoperoxidase method, $\times 400$ magnification

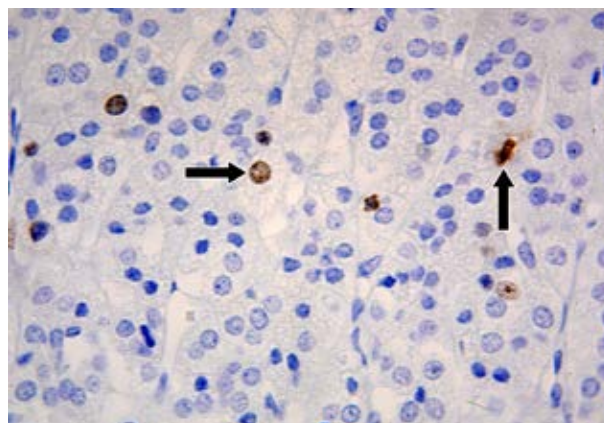


Рис. 8. Печінка дитини групи N12. Численні дендритні клітини (CD1a) у просвітах синусоїдів (позначено стрілками).
Непрямий імунопероксидазний метод, збільшення $\times 400$
Fig. 8. Liver of a child from group N12. Numerous dendritic cells (CD1a) in sinusoidal lumen (arrows).
Indirect immunoperoxidase method, $\times 400$ magnification

Таблиця 1. Морфометричні показники непаренхіматозних клітин печінки дітей від ВІЛ-інфікованих матерів і дітей групи контролю ($M \pm m$)

Table 1. Morphometric Indicators of Non-Parenchymal Liver Cells in Children Born to HIV-Infected Mothers and the Control Group ($M \pm m$)

Клітини / Cells	Група дослідження / Research Group	
	К	N12
Клітини Купфера (CD68) / Kupffer cells (CD68), %	21,2 $\pm$ 2,5	11,4 $\pm$ 2,3*
Зірчасті клітини (α -ГМА) / Stellate cells (α -ГМА), %	9,8 $\pm$ 1,2	26,5 $\pm$ 3,3*
ПАЛ:/ LAL:		
CD4, %	43,3 $\pm$ 4,9	19,9 $\pm$ 1,5*
CD8, %	23,1 $\pm$ 2,7	37,5 $\pm$ 2,1*
Дендритні клітини (CD1a) / Dendritic cells (CD1a), %	2,6 $\pm$ 0,3	4,7 $\pm$ 0,9*

Примітка:

* $p < 0,05$ в порівнянні з аналогічними показниками групи К.

Note:

* $p < 0,05$ compared to Group K indicators.

Крім того, інфіковані ВІЛ макрофаги та моноцити секретують підвищену кількість трансформуючого фактора росту – бета ($TGF-\beta$), який спричиняє активацію зірчастих клітин і, відповідно, подальший розвиток печінкового фіброзу [10]. У представленому дослідженні виявлено статистично значуще зниження кількості клітин Купфера в печінці дітей від ВІЛ-інфікованих матерів (група N 12) на 9,8% порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$). Це свідчить про їхню загибель та значне ослаблення клітинного імунітету в печінковій тканині, що може сприяти її подальшому пошкодженню через вплив мікробних продуктів транслокації.

Активация зірчастих клітин печінки є важливим етапом запуску процесу фіброгенезу. Ці клітини активуються під впливом різних факторів, серед яких компоненти, що вивільняються при пошкодженні гепатоцитів, накопичення ліпідів, активні форми кисню, а також різноманітні цитокіни (ФНО- α , PDGF, IL-1 β , остеопонтин, EGF, $TGF-\beta$), які продукуються макрофагами, лімфоцитами й ендотеліальними клітинами [11–13]. У разі пошкодження печінки зірчасті клітини швидко трансдиференціюються у фіброгенні

Additionally, HIV-infected macrophages and monocytes secrete elevated levels of transforming growth factor-beta ($TGF-\beta$), which activates hepatic stellate cells and contributes to the development of liver fibrosis [10]. In this study, a statistically significant decrease in Kupffer cell number in the livers of children from HIV-infected mothers (group N12) was found – 9.8% lower compared to controls ($p < 0.05$), indicating their depletion and a marked weakening of liver cellular immunity, which may predispose to further damage due to microbial translocation products.

Activation of hepatic stellate cells represents a key step in fibrogenesis. These cells are activated by factors such as hepatocellular damage products, lipid accumulation, reactive oxygen species, and cytokines (TNF- α , PDGF, IL-1 β , osteopontin, EGF, $TGF-\beta$) secreted by macrophages, lymphocytes, and endothelial cells [11–13]. Upon activation, stellate cells rapidly transdifferentiate into fibrogenic myofibroblasts with high proliferative and contractile activity. Under chronic pathogenic stimuli, these cells remain persistently activated, promoting fibrosis progression [14]. In this study, morphometric analysis revealed a 16.7% increase in acti-

міофібробласти з високою проліферативною і контрактильною активністю. При хронічному впливі патогенних факторів активовані зірчасті клітини підтримують свій постійно активований стан, сприяючи розвитку та прогресуванню фіброзу [14]. У даному дослідженні морфометричний аналіз активованих зірчастих клітин печінки з експресією α -гладеньком'язового актину (α -ГМА) у дітей групи N12 показав зростання їх кількості на 16,7% порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$) [15].

Основними субпопуляціями печінково-асоційованих лімфоцитів є CD4- і CD8-позитивні клітини, що забезпечують імунний нагляд печінки [16]. Подібно до плазми крові, кількість CD4-лімфоцитів у печінці дітей від ВІЛ-інфікованих матерів (група N12) виявилась зниженою на 23,4% порівняно з контролем. Натомість, кількість CD8-лімфоцитів у печінковій тканині цієї групи дітей була підвищеною як щодо контрольної групи, так і відносно CD4-лімфоцитів ($p < 0,05$). Це свідчить, що прогресуюча загибель CD4-клітин відбувається не тільки в периферичній крові, але й у тканинах, які містять лімфоїдні елементи, включаючи печінку, що веде до її «імунного паралічу» та створює умови для подальших пошкоджень.

Дендритні клітини печінки можуть слугувати потенційними резервуарами для ВІЛ-інфекції [17] завдяки експресії специфічних рецепторів CCR5 та CXCR4, які дозволяють їм інфікувати сусідні CD4-лімфоцити [18, 19]. У проведеному дослідженні встановлено достовірне підвищення кількості дендритних клітин (CD1a) в печінці дітей від ВІЛ-інфікованих матерів порівняно з контролем на 2,1% ($p < 0,05$) [20]. Враховуючи функцію дендритних клітин як антиген-презентуючих, збільшення їхньої кількості може свідчити про активний процес ВІЛ-інфекції в печінці.

ВИСНОВКИ

Проведене дослідження показало, що в печінці дітей віком від 6 до 12 місяців, народжених ВІЛ-інфікованими матерями, виявляється виражена редукція клітин Купфера та печінково-асоційованих CD4-позитивних лімфоцитів. Кількість клітин Купфера у групі дітей від ВІЛ-інфікованих матерів становила $11,4 \pm 2,3\%$ проти $21,2 \pm 2,5\%$ у контрольній групі ($p < 0,05$), а печінково-асоційованих CD4-лімфоцитів – $19,9 \pm 1,5\%$ порівняно з $43,3 \pm 4,9\%$ відповідно.

Також встановлено суттєве підвищення кількості та активності зірчастих клітин печінки, що проявлялося їхньою значною проліферацією та гіперактивацією. Показник експресії α -гладеньком'язового актину (α -ГМА) зірчастими клітинами у дітей групи N12 склав $26,5 \pm 3,3\%$ порівняно з $9,8 \pm 1,2\%$ у контролі ($p < 0,05$).

Крім того, у дітей віком 6–12 місяців від ВІЛ-інфікованих матерів було виявлено збільшення кількості дендритних клітин печінки, що свідчить про їхню значну проліферацію. Кількість дендритних клітин (CD1a) становила $4,7 \pm 0,9\%$ у групі N12 порівняно з $2,6 \pm 0,3\%$ у контрольній групі ($p < 0,05$).

vated stellate cells (α -SMA expression) in group N12 compared to controls ($p < 0.05$) [15].

The main subpopulations of liver-associated lymphocytes are CD4- and CD8-positive cells, which play a central role in hepatic immune surveillance [16]. Similar to plasma, CD4-positive lymphocytes in the liver of HIV-exposed children (group N12) were reduced by 23.4% compared to controls. Conversely, CD8-positive lymphocytes were increased compared to both the control group and CD4-positive cells in the same group ($p < 0.05$). This suggests progressive CD4+ cell depletion occurs not only in peripheral blood but also in lymphoid tissues such as the liver, resulting in «immune paralysis» and creating conditions for further injury.

Liver dendritic cells may serve as potential reservoirs for HIV infection [17] due to expression of specific CCR5 and CXCR4 receptors that facilitate infection of neighboring CD4+ lymphocytes [18,19]. This study revealed a significant increase in CD1a-positive dendritic cells in the liver of children from HIV-infected mothers – 2.1% higher than controls ($p < 0.05$) [20]. Given the antigen-presenting function of dendritic cells, this increase may indicate ongoing active HIV infection in the liver.

CONCLUSIONS

This study demonstrated a significant reduction in Kupffer cells and CD4-positive liver-associated lymphocytes in the liver of children aged 6 to 12 months born to HIV-infected mothers. The proportion of Kupffer cells in group N12 was $11.4 \pm 2.3\%$ compared to $21.2 \pm 2.5\%$ in the control group ($p < 0.05$), and CD4-positive lymphocytes were $19.9 \pm 1.5\%$ versus $43.3 \pm 4.9\%$, respectively.

A considerable increase in the number and activity of hepatic stellate cells was also observed, reflected by marked proliferation and hyperactivation. The level of α -smooth muscle actin (α -SMA) expression in group N12 was $26.5 \pm 3.3\%$ versus $9.8 \pm 1.2\%$ in the control group ($p < 0.05$).

Additionally, a significant increase in the number of hepatic dendritic cells was found in children aged 6–12 months born to HIV-infected mothers, indicating enhanced proliferation. The proportion of dendritic cells (CD1a) was $4.7 \pm 0.9\%$ in group N12 compared to $2.6 \pm 0.3\%$ in the control group ($p < 0.05$).

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. UNAIDS. Joint United Nations. Programme on HIV/AIDS. Geneva. 2018. 370 p.

REFERENCES

1. UNAIDS. Joint United Nations. Programme on HIV/AIDS. Geneva. 2018;370.

2. Stover J. What is required to end the AIDS epidemic as a public health threat by 2030? The cost and impact of the fast-track approach. *Plos One*. 2016. Vol. 11, №5. e0154893 p. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154893>
3. Susmiati I.J., Winarti E., Sulistyawati W. The Correlation between CD4 Count Cell and Opportunistic Infection among HIV/AIDS Patients. *Journal of Physics: Conference Series*. 2020. Vol. 1569. DOI: <https://doi.org/10.1088/1742-6596/1569/3/032066>
4. Rozera G., Visco-Comandini U., Giombini E. et al. Analysis of HIV quasispecies and virological outcome of an HIV D+/R+ kidney – liver transplantation. *Virology Journal*. 2022. Vol. 19, № 4. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12985-021-01730-w>
5. Sherman K.E., Thomas D.L. HIV and liver disease: a comprehensive update. *Topics in Antiviral Medicine*. 2022. Vol. 30 №4. P. 547–558. URL: <https://www.iasusa.org/wp-content/uploads/2022/10/30-4-547.pdf>
6. Penelope C.R., Etienne D.N., Mark F. Prevalence and Risk Factors for Hepatic Steatosis in Children With Perinatal HIV on Early Antiretroviral Therapy Compared to HIV-Exposed Uninfected and HIV-Unexposed. *Children Cotton Frontiers in Pediatrics*. 2022. Vol. 10. 893579 p. DOI: <https://doi.org/10.3389/fped.2022.893579>
7. Cheng C.L., Azhar R., Sng S.H., Chua Y.Q., Hwang J.S., Chin J.P. Enabling digital pathology in the diagnostic setting: navigating through the implementation journey in an academic medical centre. *Journal of Clinical Pathology*. 2016. Vol. 69 №9. P. 784–792. DOI: <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2015-203600>
8. Панов С.І. Морфологічні особливості стромального та паренхіматозного компонентів печінки дітей віком від 6 до 12 місяців від віл-моноінфікованих матерів. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2021. № 7. С. 53–63. DOI: <https://doi.org/10.26565/2617-409X-2021-7-06>
9. Zhang L., Meena B., Bansal R. Role of Kupffer Cells in Driving Hepatic Inflammation and Fibrosis in HIV Infection. *Frontiers in Immunology*. 2020 Vol. 11. 1086 p. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01086>
10. Gokavi J., Sadawarte S., Shelke A., Kulkarni-Kale U., Thakar M., Saxena V. Inhibition of miR-155 Promotes TGF- β Mediated Suppression of HIV Release in the Cervical Epithelial Cells. *Viruses*. 2021. Vol. 13(11). 2266 p. DOI: <https://doi.org/10.3390/v13112266>
11. Berumen J., Baglieri J., Kisseleva T., Mekeel K. Liver fibrosis: Pathophysiology and clinical implications. *WIREs Mech Dis*. 2021. Vol. 13(1). e1499 p. DOI: <https://doi.org/10.1002/wsbm.1499>
12. Gandhi C.R. Hepatic stellate cell activation and pro-fibrogenic signals. *Journal of Hepatology Elsevier BV*. 2017. Vol. 67, № 5. P. 1104–1105. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.06.001>
13. Kanmani P., Kim H. Probiotics counteract the expression of hepatic profibrotic genes via the attenuation of TGF- β /SMAD signaling and autophagy in hepatic stellate cells. *PLoS ONE*. 2022. Vol. 17(1). e0262767 p. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0262767>
14. Pellegrino M., Giordano F., De Amicis F., Marra M., Tucci P., Marsico S., Aquaro S. HIV-1 Structural Proteins or Cell-Signaling Factors? That Is the Question! *Current Issues in Molecular Biology*. 2024. Vol. 46(6). P. 5100–5116. DOI: <https://doi.org/10.3390/cimb46060306>
15. Yoon Y.-C., Fang Z., Lee J.E., Park J.H., Ryu J.-K., Jung K.H. et al. Selonsertib Inhibits Liver Fibrosis via Downregulation of ASK1/ MAPK Pathway of Hepatic Stellate Cells. *Biomolecules & Therapeutics*. 2020. Vol. 28(6). P. 527–536. DOI: <https://doi.org/10.4062/biomolther.2020.016>
16. Ahmed O., Robinson M.W., O'Farrelly C. Inflammatory processes in the liver: divergent roles in homeostasis and pathology. *Cellular & molecular immunology*. 2021. Vol. 18. P. 1375–1386. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41423-021-00639-2>
17. Пугач М., Герасимова О. Клініко-анамнестичні особливості новонароджених із перинатальним контактом по ВІЛ-інфекції. *Eastern Ukrainian Medical Journal*. 2023. Том 11 №1. С. 41–46. DOI: <https://doi.org/10.21272/eumj.2023;11>
18. Perez-Zsolt D., Raich-Regué D., Muñoz-Basagoiti J., Aguilar-Gurrieri C., Clotet B., Blanco J., Izquierdo-Useros N. HIV-1 trans-Infection Mediated by DCs: The Tip of the Iceberg of Cell-to-Cell Viral Transmission. *Pathogens*. 2022. Vol. 11. № 39. DOI: <https://doi.org/10.3390/pathogens11010039>
19. Abraham R., Haquang J., Ting Y.-S., Venketaraman V. The Role of Dendritic Cells in TB and HIV Infection. *Journal of Clinical Medicine*. 2020. Vol. 9(8). 2661 p. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm9082661>
20. Sherstiuk S., Panov S., Belozorov I., Liadova T. Morphological features of non-parenchymal liver cells of full-term stillbirths from HIV-mono-infected mothers. *Polish Journal of Pathology*. 2021. Vol. 72, №1. P. 57–63. DOI: <https://doi.org/10.5114/pjp.2021.106444>
2. Stover J. What is required to end the AIDS epidemic as a public health threat by 2030? The cost and impact of the fast-track approach. *Plos One*. 2016;11(5):e0154893. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154893>
3. Susmiati I.J., Winarti E., Sulistyawati W. The correlation between CD4 count cell and opportunistic infection among HIV/AIDS patients. *Journal of Physics: Conference Series*. 2020;1569. DOI: <https://doi.org/10.1088/1742-6596/1569/3/032066>
4. Rozera G, Visco-Comandini U, Giombini E, et al. Analysis of HIV quasispecies and virological outcome of an HIV D+/R+ kidney – liver transplantation. *Virology Journal*. 2022;19(4). DOI: <https://doi.org/10.1186/s12985-021-01730-w>
5. Sherman KE, Thomas DL. HIV and liver disease: a comprehensive update. *Topics in Antiviral Medicine*. 2022;30(4):547–58. URL: <https://www.iasusa.org/wp-content/uploads/2022/10/30-4-547.pdf>
6. Penelope CR, Etienne DN, Mark F. Prevalence and risk factors for hepatic steatosis in children with perinatal HIV on early antiretroviral therapy compared to HIV-exposed uninfected and HIV-unexposed. *Frontiers in Pediatrics*. 2022;10:893579. DOI: <https://doi.org/10.3389/fped.2022.893579>
7. Cheng CL, Azhar R, Sng SH, Chua YQ, Hwang JS, Chin JP. Enabling digital pathology in the diagnostic setting: navigating through the implementation journey in an academic medical centre. *Journal of Clinical Pathology*. 2016;69(9):784–92. DOI: <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2015-203600>
8. Panov SI. Morphological features of the stromal and parenchymal components of the liver of children aged 6 to 12 months from HIV-mono-infected mothers. *Current problems of modern medicine*. 2021;7:53–63. (In Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.26565/2617-409X-2021-7-06>
9. Zhang L, Meena B, Bansal R. Role of Kupffer cells in driving hepatic inflammation and fibrosis in HIV infection. *Frontiers in Immunology*. 2020;11:1086. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01086>
10. Gokavi J, Sadawarte S, Shelke A, Kulkarni-Kale U, Thakar M, Saxena V. Inhibition of miR-155 promotes TGF- β mediated suppression of HIV release in the cervical epithelial cells. *Viruses*. 2021;13(11):2266. DOI: <https://doi.org/10.3390/v13112266>
11. Berumen J, Baglieri J, Kisseleva T, Mekeel K. Liver fibrosis: Pathophysiology and clinical implications. *WIREs Mechanisms of Disease*. 2021;13(1):e1499. DOI: <https://doi.org/10.1002/wsbm.1499>
12. Gandhi CR. Hepatic stellate cell activation and pro-fibrogenic signals. *Journal of Hepatology*. 2017;67(5):1104–5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.06.001>
13. Kanmani P, Kim H. Probiotics counteract the expression of hepatic profibrotic genes via the attenuation of TGF- β /SMAD signaling and autophagy in hepatic stellate cells. *PLoS ONE*. 2022;17(1):e0262767. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0262767>
14. Pellegrino M, Giordano F, De Amicis F, Marra M, Tucci P, Marsico S, Aquaro S. HIV-1 structural proteins or cell-signaling factors? That is the question! *Current Issues in Molecular Biology*. 2024;46(6):5100–16. DOI: <https://doi.org/10.3390/cimb46060306>
15. Yoon YC, Fang Z, Lee JE, Park JH, Ryu JK, Jung KH, et al. Selonsertib inhibits liver fibrosis via downregulation of ASK1/MAPK pathway of hepatic stellate cells. *Biomolecules & Therapeutics*. 2020;28(6):527–36. DOI: <https://doi.org/10.4062/biomolther.2020.016>
16. Ahmed O, Robinson MW, O'Farrelly C. Inflammatory processes in the liver: divergent roles in homeostasis and pathology. *Cellular & Molecular Immunology*. 2021;18:1375–86. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41423-021-00639-2>
17. Pugach M, Gerasimova O. Clinical and anamnestic features of newborns with perinatal contact with HIV infection. *Eastern Ukrainian Medical Journal*. 2023;11(1):41–46. (In Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.21272/eumj.2023;11>
18. Perez-Zsolt D, Raich-Regué D, Muñoz-Basagoiti J, Aguilar-Gurrieri C, Clotet B, Blanco J, Izquierdo-Useros N. HIV-1 trans-infection mediated by DCs: The tip of the iceberg of cell-to-cell viral transmission. *Pathogens*. 2022;11(39). DOI: <https://doi.org/10.3390/pathogens11010039>
19. Abraham R, Haquang J, Ting YS, Venketaraman V. The role of dendritic cells in TB and HIV infection. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(8):2661. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm9082661>
20. Sherstiuk S, Panov S, Belozorov I, Liadova T. Morphological features of non-parenchymal liver cells of full-term stillbirths from HIV-mono-infected mothers. *Polish Journal of Pathology*. 2021;72(1):57–63. DOI: <https://doi.org/10.5114/pjp.2021.106444>

Перспективи подальших досліджень

Оскільки непаренхіматозні клітини печінки, такі як зірчасті клітини печінки, клітини Купфера та дендритні клітини, мають безпосереднє відношення до запуску фіброзу печінки, вивчення їхнього морфологічного та морфометричного

Prospects for further research

Since non-parenchymal liver cells, such as hepatic stellate cells, Kupffer cells, and dendritic cells, are directly involved in the initiation of liver fibrosis, studying their morphological and morphometric status in HIV-infected children will provide

стану у ВІЛ-інфікованих дітей дозволить глибше зрозуміти патогенез фіброзу печінки, який індукується та розвивається на тлі ВІЛ-інфекції.

a deeper understanding of the pathogenesis of liver fibrosis that is induced and develops against the background of HIV infection.

Конфлікт інтересів

Conflict of interest

Автори рукопису свідомо засвідчують відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів щодо результатів цієї роботи з фармацевтичними компаніями, виробниками біомедичних пристроїв, іншими організаціями, чиї продукти, послуги, фінансова підтримка можуть бути пов'язані з предметом наданих матеріалів або які спонсорували проведені дослідження.

The authors of the manuscript consciously declare that there is no actual or potential conflict of interest regarding the results of this work with pharmaceutical companies, biomedical device manufacturers, other organizations whose products, services, financial support may be related to the subject of the materials provided, or who sponsored the research conducted.

Інформація про фінансування

Funding information

Дане дослідження є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри нормальної анатомії та фізіології людини Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України «Виявлення впливу патології матері на розвиток організму плода», номер державної реєстрації 0121U108326, фундаментальна, термін виконання 2024–2027 рр., керівник доктор медичних наук, професор С.О. Шерстюк, та фінансується згідно з планом цієї НДР. Також дане дослідження включає в себе фрагмент досліджуваного матеріалу дисертації С.І. Панова «Патологічна анатомія гепатобіліарної системи новонароджених та дітей віком до 1 року від ВІЛ-інфікованих матерів». Фінансової підтримки з боку компаній-виробників медичного інструментарію і лікарських препаратів автори не отримували.

This study is a fragment of the complex research work of the Department of Normal Human Anatomy and Physiology of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine «Identification of the influence of maternal pathology on the development of the fetal organism», state registration number 0121U108326, fundamental, 2024–2027, headed by Doctor of Medical Sciences, Professor, S.O. Sherstyuk, and is funded according to the plan of this research. Also, this study includes a fragment of the research material of the dissertation of S.I. Panov «Pathological anatomy of the hepatobiliary system of newborns and children under 1 year of age from HIV-infected mothers». The authors did not receive financial support from companies manufacturing medical instruments and medicines.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Панов Станіслав Ігорович – кандидат медичних наук, доцент кафедри нормальної анатомії та фізіології людини Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

e-mail: StanislavPanov@karazin.ua

моб.: +38 (099) 460-39-94

Внесок автора: формулювання мети роботи, проведення експериментальних досліджень, аналіз отриманих даних та їх статистична обробка, формулювання висновків, написання статті.

Шерстюк Сергій Олексійович – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри нормальної анатомії та фізіології людини Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

e-mail: sergeysherstyuk@karazin.ua

моб.: +38 (050) 133-08-52

Внесок автора: участь у проведенні експериментальних досліджень, формулювання висновків, редагування статті, остаточне затвердження статті.

Сидоренко Руслан Валеріанович – кандидат медичних наук, доцент кафедри нормальної анатомії та фізіології людини Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

e-mail: Sidorenko.v1277@gmail.com

моб.: +38 (066) 735-33-91

Внесок автора: участь у проведенні експериментальних досліджень, формулювання висновків, редагування статті.

Panov Stanislav Ihorovich – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Normal Human Anatomy and Physiology of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;

e-mail: StanislavPanov@karazin.ua

mob.: +38 (099) 460-39-94

Author's contribution: formulation of the aim of the work, conducting experimental studies, analysis of the data and their statistical processing, writing the article.

Sherstyuk Serhii Olexiyovych – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Normal Human Anatomy and Physiology of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;

e-mail: sergeysherstyuk@karazin.ua

mob.: +38 (050) 133-08-52

Author's contribution: participation in experimental research, formulation of conclusions, revision of the article, final approval of the article.

Sydorenko Ruslan Valeriyovych – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Normal Human Anatomy and Physiology of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;

e-mail: Sidorenko.v1277@gmail.com

mob.: +38 (066) 735-33-91

Author's contribution: participation in experimental research, formulation of conclusions, editing the article.

Лядова Тетяна Іванівна – доктор медичних наук, професор, професор кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: t.lyadova@karazin.ua
mob.: +38 (050) 692-56-41

Внесок автора: участь у проведенні експериментальних досліджень, формулювання висновків, редагування статті, остаточне затвердження статті.

Шломі Константіні – доктор медичних наук, професор, професор кафедри неврології та нейрохірургії медичного факультету Тель-Авівського університету; Тель-Авівський університет, Р.О. Бокс 39040, Тель-Авів 6997801, Ізраїль; Відділення дитячої нейрохірургії, дитяча лікарня Dana, Тель-Авівський медичний центр, вул. Вайцмана, буд. 6, м. Тель-Авів, Ізраїль 64239;
e-mail: Shlomiconstantini@gmail.com
mob.: +38 (050) 692-56-41

Внесок автора: формулювання висновків, редагування статті, остаточне затвердження статті.

Lyadova Tatiana Ivanivna – Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;

e-mail: t.lyadova@karazin.ua
mob.: +38 (050) 692-56-41

Author's contribution: participation in experimental research, formulation of conclusions, revision of the article, final approval of the article.

Shlomi Constantini – Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Neurology and Neurosurgery, Faculty of Medicine of the Tel Aviv University; Tel Aviv University, P.O. Box 39040, Tel Aviv, Israel, 6997801; Department of Pediatric Neurosurgery, Dana Children's Hospital of the Tel-Aviv Medical Center, 6 Weizmann Str., Tel Aviv, Israel, 64239;
e-mail: Shlomiconstantini@gmail.com
mob.: +38 (050) 692-56-41

Author's contribution: formulation of conclusions, revision of the article, final approval of the article.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
05.01.2025

Отримано після рецензування
Received after review
15.02.2025

Прийнято до друку
Accepted for printing
23.02.2025

Опубліковано
Published
28.02.2025

DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-52-07>
УДК: 616.72-002-052.2/.5:616-06



Якість життя у пацієнтів із ювенільним дебютом системного червоного вовчака

Богмат Л.Ф.¹, <https://orcid.org/0000-0001-5144-3686>, e-mail: bogmatlf@gmail.com
Шевченко Н.С.^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-4407-6050>, e-mail: natalia.shevchenko@karazin.ua
Бессонова І.М.¹, <https://orcid.org/0000-0002-8473-8365>, e-mail: irina_bessonova@yahoo.com
Головко Т.О.^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-3815-7874>, e-mail: golovko@karazin.ua

¹Державна установа «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків
Національної академії медичних наук України», Харків, Україна

²Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна
Міністерства освіти і науки України, Харків, Україна

Quality of life in patients with juvenile-onset systemic lupus erythematosus

Bohmat L.F.¹, <https://orcid.org/0000-0001-5144-3686>, e-mail: bogmatlf@gmail.com
Shevchenko N.S.^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-4407-6050>, e-mail: natalia.shevchenko@karazin.ua
Bessonova I.M.¹, <https://orcid.org/0000-0002-8473-8365>, e-mail: irina_bessonova@yahoo.com
Holovko T.O.^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-3815-7874>, e-mail: golovko@karazin.ua

¹State Institution «Institute for Children and Adolescents Health Care
of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv, Ukraine

²V.N. Karazin Kharkiv National University
of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

Ключові слова:

системний червоний вовчак, незворотні
ушкодження, якість життя, діти, підлітки.

Для кореспонденції:

Шевченко Наталія Станіславівна
Харківський національний університет
імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти
і науки України, кафедра педіатрії;
майдан Свободи, буд. 4, м. Харків,
Україна, 61022;
e-mail: natalia.shevchenko@karazin.ua

© Богмат Л.Ф., Шевченко Н.С.,
Бессонова І.М., Головко Т.О., 2025

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Системний червоний вовчак (СЧВ), що виникає в дитинстві, є рідкісним, мультисистемним і потенційно небезпечним для життя аутоімунним захворюванням із значною супутньою патологією та розвитком хронічного виснажливого для пацієнта стану. Сучасні параметри оцінки активності захворювання, розробки нових напрямків у лікуванні, зокрема із використанням імунобіологічних препаратів, враховують показники якості життя, пов'язаної зі здоров'ям (ЯЖПЗ), як одного із основоположних принципів терапії при ревматичних захворюваннях.

Мета роботи – визначити показники ЯЖПЗ у дітей із СЧВ з урахуванням активності процесу, частоти і характеру незворотних пошкоджень органів і систем при тривалості хвороби більше одного року.

Матеріали та методи. У динаміці з інтервалом 12 місяців обстежено 70 хворих на СЧВ віком 7–18 років, які хворіли на СЧВ понад одного року. Тривалість захворювання на момент первинного обстеження складала в середньому $32,97 \pm 4,06$ міс (від 12 до 120 місяців). Низький ступінь активності хвороби (1–5 балів за індексом SELENA-SLEDAI) реєструвався у 61,11% хворих, середній ступінь – у 33,33% обстежених, а високий – у 5,56%.

Визначалась наявність потенційно незворотних пошкоджень різних органів і систем за допомогою модифікованого для педіатричної практики індексу пошкодження SLICC/SR (PED/SDI) та оцінювалась ЯЖПЗ за допомогою опитувальника LupusQoL.

Статистична обробка матеріалу проведена з використанням пакета прикладних програм (MSExcel, SPSS). Для визначення достовірності відмінностей показників використовувались параметричні та непараметричні критерії, кореляційний аналіз.

Результати та їх обговорення. Значення індексу пошкодження (ІП) серед хворих на СЧВ підлітків склали в середньому $1,42 \pm 0,17$ бали. Низький ІП (1 бал) виявлено у 19 дітей (35,85%), середній (2–4 бали) – у 8 обстежених (15,09%), високий (> 4 балів) – в жодного з хворих. Найчастіше серед незворотних органних пошкоджень у дітей та підлітків, хворих на СЧВ, займали ураження нервової системи (20,75%), легень (у 13,21%), пошкодження органа зору (у 11,32%). Через один рік ознаки незворотних органних пошкоджень реєструвались у 52,83% хворих на СЧВ. Індекс пошкодження дорівнював ($1,48 \pm 0,13$ бали), при цьому на перше місце за частотою вийшли ушкодження органа зору та затримка росту (18,87%).

За результатами LupusQoL у дітей із СЧВ встановлено суттєве погіршення ЯЖПЗ, середній рівень якої за всіма доменами склав $(65,51 \pm 2,09)$ балів. Найбільш порушеними виявились сфери «інтимні відносини» та «образ тіла», а найкращий показник зафіксовано в домені «біль». Підтверджена зворотна кореляційна залежність між загальним показником ЯЖПЗ та ступенем активності СЧВ ($r = -0,866$; $p < 0,05$) у дітей без органних пошкоджень. Зворотні кореляційні залежності зафіксовано між доменами «біль», «планування», «інтимні відносини», «емоційне здоров'я» і ступенем активності хвороби ($(r = -0,530$; $p < 0,05$), ($r = -0,529$; $p < 0,05$), ($r = -0,720$; $p < 0,05$), $r = -0,728$; $p < 0,01$) відповідно). Прямі кореляційні зв'язки виявлено між показниками доменів «біль» та «планування» і віком хворих при обстеженні ($(r = 0,647$; $p < 0,01$) та ($r = 0,642$; $p < 0,01$) відповідно), показники шкали «образ тіла» корелювали з віком пацієнтів у дебюті хвороби ($r = 0,611$; $p < 0,01$), а шкали «втомлюваність» – з її тривалістю ($r = 0,638$; $p < 0,05$). Наявність зазначених взаємозв'язків підтверджує суттєвий вплив активності хвороби на погіршення ЯЖПЗ хворих за багатьма її сферами.

Висновки. Потенційно незворотні органні пошкодження встановлено у 52,83% дітей та підлітків, хворих на СЧВ, при цьому має місце негативний вплив хвороби як на фізичні, так і на психологічні аспекти життєдіяльності хворих. Зниження ЯЖПЗ асоціюється з активністю хвороби, переважно в осіб без органних пошкоджень, що підтверджено зворотною кореляційною залежністю між загальним показником якості життя та ступенем активності СЧВ ($r = -0,866$; $p < 0,05$). Суттєві розбіжності показників ЯЖПЗ залежно від нашарування незворотних ушкоджень внутрішніх органів встановлено за шкалою «втомлюваність» (з органними пошкодженнями $(59,38 \pm 6,60)$ балів проти $(80,56 \pm 5,65)$ балів без органних пошкоджень; $p < 0,05$).

Для цитування:

Богмат Л.Ф., Шевченко Н.С., Бессонова І.М., Головка Т.О. Якість життя у пацієнтів із ювенільним дебютом системного червоного вовчака. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина*. 2025. Т. 33. № 1(52). С. 81–92. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-52-07>

Key words:

systemic lupus erythematosus, irreversible damage, quality of life, children, adolescents.

For correspondence:

Shevchenko Natalia Stanislavivna
V.N. Karazin Kharkiv National University
of the Ministry of Education and Science
of Ukraine, Department of Pediatrics;
4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: natalia.shevchenko@karazin.ua

© Bohmat L.F., Shevchenko N.S.,
Bessonova I.M., Holovko T.O., 2025

ABSTRACT

Background. Childhood-onset systemic lupus erythematosus (cSLE) is a rare, multisystem, and potentially life-threatening autoimmune disease with significant comorbidities and the development of a chronic, debilitating condition for the patient. Modern parameters for assessing disease activity and developing new treatment approaches, including the use of immunobiological drugs, take into account health-related quality of life (HRQoL) indicators as one of the fundamental principles of therapy for rheumatic diseases.

Purpose – to determine the HRQoL indicators in children with cSLE, considering disease activity, the frequency and nature of irreversible organ and system damages, and a disease duration of more than one year.

Materials and Methods. Over a 12-month interval, 70 children aged 7–18 years with cSLE, who had been diagnosed for more than one year, were examined. The mean disease duration at the time of the initial assessment was 32.97 ± 4.06 months (ranging from 12 to 120 months). A low disease activity level (1–5 points on the SELENA-SLEDAI index) was recorded in 61.11% of patients, a moderate level in 33.33%, and a high level in 5.56%.

The presence of potentially irreversible organ and system damages were assessed using the modified SLICC/ACR Damage Index for pediatric practice (PED/SDI), and HRQoL was evaluated using the LupusQoL questionnaire.

Statistical analysis was performed using application software packages (MS Excel, SPSS). Parametric and non-parametric tests, as well as correlation analysis, were used to determine the statistical significance of differences in the indicators.

Results. The mean Damage Index (DI) among adolescents with cSLE was 1.42 ± 0.17 points. A low DI (1 point) was observed in 19 children (35.85%), a moderate DI (2–4 points) in 8 patients (15.09%), while no cases of high DI (> 4 points) were recorded. The most common irreversible organ damage in children and adolescents with cSLE affected the nervous system (20.75%), lungs (13.21%), and vision (11.32%). After one year, signs of irreversible organ damage were registered in 52.83% of cSLE patients. The mean Damage Index increased to 1.48 ± 0.13 points, with vision impairment and growth retardation becoming the most frequent complications (18.87%). According to LupusQoL results, children with cSLE demonstrated a significant decline in HRQoL, with an overall mean score across all domains of 65.51 ± 2.09 points. The most affected domains were «intimate relationships» and «body image», while the highest score was observed in the «pain» domain. A significant inverse correlation was confirmed between the overall HRQoL score and the degree of cSLE activity ($r = -0.866$; $p < 0.05$) in children without organ damage. Negative correlations were

also found between disease activity and the domains of «pain», «planning», «intimate relationships», and «emotional health» ($r = -0.530$; $p < 0.05$, $r = -0.529$; $p < 0.05$, $r = -0.720$; $p < 0.05$, $r = -0.728$; $p < 0.01$, respectively).

Positive correlations were identified between the «pain» and «planning» domains and the age of patients at the time of assessment ($r = 0.647$; $p < 0.01$ and $r = 0.642$; $p < 0.01$, respectively). The «body image» domain scores correlated with the age at disease onset ($r = 0.611$; $p < 0.01$), while the «fatigue» domain was associated with disease duration ($r = 0.638$; $p < 0.05$). These findings confirm the substantial impact of disease activity on HRQoL deterioration across multiple domains.

Conclusions. Potentially irreversible organ damage was identified in 52.83% of children and adolescents with cSLE, with the disease exerting a negative impact on both the physical and psychological aspects of patients' lives. A decline in HRQoL is associated with disease activity, primarily in individuals without organ damage, as confirmed by the inverse correlation between overall quality of life and cSLE activity level ($r = -0.866$; $p < 0.05$).

Significant differences in HRQoL indicators depending on the presence of irreversible organ damage were observed in the «fatigue» domain (patients with organ damage: 59.38 ± 6.60 points vs. those without organ damage: 80.56 ± 5.65 points; $p < 0.05$).

For citation:

Bohmat LF, Shevchenko NS, Bessonova IM, Holovko TO. Quality of life in patients with juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine.* 2025;33(1(52)):81–92.
DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-52-07>

ВСТУП

Системний червоний вовчак (СЧВ), що виникає в дитинстві, є рідкісним, мультисистемним і потенційно небезпечним для життя аутоімунним захворюванням із значною супутньою патологією та розвитком хронічного виснажливого для пацієнта стану [1, 2]. Сучасна концепція Treat to Target (T2T) при СЧВ крім досягнення довгострокової виживаності за рахунок контролю активності СЧВ, мінімізації проявів коморбідних станів та токсичності препаратів, ставить за мету поліпшення якості життя, пов'язаної зі здоров'ям (ЯЖПЗ) [1, 3]. Це стало можливим завдяки вдосконаленню діагностичних критеріїв СЧВ та критеріїв оцінки активності захворювання, розробки нових напрямків у лікуванні, зокрема з використанням імунобіологічних препаратів, а оцінка ЯЖПЗ стала одним із основоположних принципів T2T при ревматичних захворюваннях [4].

Разом із тим, якість життя хворих на СЧВ залишається значно нижчою як від популяційного рівня, так і в порівнянні з іншими ревматичними захворюваннями [5]. Ювенільний дебют СЧВ, розвиток хвороби на тлі інтенсивного росту та статевого дозрівання, психологічної перебудови створює додаткові умови погіршення ЯЖ пацієнтів і потребує своєчасних заходів її попередження.

Мета роботи – визначити показники ЯЖПЗ у дітей із СЧВ з урахуванням активності процесу, частоти і характеру незворотних пошкоджень органів і систем при тривалості хвороби більше одного року.

INTRODUCTION

Childhood-onset systemic lupus erythematosus (cSLE) is a rare, multisystem, and potentially life-threatening autoimmune disease with significant comorbidities and the development of a chronic, debilitating condition for the patient [1, 2]. The modern Treat-to-Target (T2T) concept for SLE aims not only to achieve long-term survival by controlling disease activity, minimizing comorbid conditions, and reducing drug toxicity but also to improve health-related quality of life (HRQoL) [1, 3].

This has been made possible through advancements in SLE diagnostic criteria, disease activity assessment, and the development of new treatment approaches, including the use of immunobiological drugs. As a result, HRQoL assessment has become one of the fundamental principles of the T2T strategy for rheumatic diseases [4].

Nevertheless, the quality of life in SLE patients remains significantly lower than both the general population level and that of individuals with other rheumatic diseases [5]. The juvenile onset of SLE, combined with disease progression during a period of rapid growth, puberty, and psychological adaptation, further exacerbates HRQoL deterioration. This underscores the need for timely interventions to prevent its decline.

Objective – to determine the HRQoL indicators in children with cSLE, considering disease activity, the frequency and nature of irreversible organ and system damages, and a disease duration of more than one year.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження проводилось в рамках наукової роботи Державної установи «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України», ДР 0121U114420, «Комплекс заходів попередження формування незворотних пошкоджень органів і систем та оптимальної соціалізації дітей

MATERIALS AND METHODS

The study was conducted as part of the research project of the State Institution «Institute for Child and Adolescent Health of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», State Registration Number 0121U114420, titled «A Comprehensive Approach to Preventing the Development of Irreversible Organ and

із ревматичними захворюваннями», згідно з принципами Гельсінської декларації, прийнятої Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, відповідних положень ВООЗ, Міжнародної ради медичних наукових товариств, Міжнародного кодексу медичної етики та законів України (протокол засідання комісії з біоетики Державної установи «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України» № 2 від 21.02.2023 року).

У динаміці з інтервалом 12 місяців обстежено 70 хворих на СЧВ віком 7–18 років, які перебували у відділені кардіоревматології Державної установи «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України». Серед обстежених переважали особи жіночої статі (62 дівчинки та 8 хлопчиків).

До обстеження залучались діти, які хворіли на СЧВ понад одного року. На початок дослідження середня тривалість захворювання на момент первинного обстеження склала в середньому $32,97 \pm 4,06$ міс. (від 12 до 120 місяців). Переважав низький ступінь активності хвороби (1–5 балів за індексом SELENA-SLEDAI), що реєструвався у 61,11% хворих, середній ступінь активності (6–10 балів) зустрічався у 33,33% обстежених, а високий (11–19 балів) – у 5,56%.

Після встановлення діагнозу всім пацієнтам ініційована трикомпонентна терапія, яка включала імуносупресивні препарати, глюкокортикоїди та гідроксихлорохін. Середньодобова доза азатіоприну складала $(99,46 \pm 1,96)$ мг, глюкокортикоїдних препаратів (метилпреднізолону) – $(13,01 \pm 0,56)$ мг на добу, гідроксихлорохіну – 5 мг/кг маси тіла на добу. При тяжкому перебігу хвороби та у разі загрозливих для життя станів (нефрит, нейро-люпус) проводилась пульс-терапія метилпреднізолоном протягом трьох днів у поєднанні з одноразовим внутрішньовенним введенням циклофосфану.

Для оцінки прогнозу перебігу СЧВ визначалась наявність потенційно незворотних пошкоджень різних органів і систем за допомогою модифікованого для педіатричної практики індексу пошкодження SLICC/SR (PED/SDI) [6], який налічує 41 елемент по 12 різним органам і системам. На відміну від індексу пошкоджень, який використовують у дорослих, педіатричний модифікований індекс додатково включає оцінку затримки зросту та статевого дозрівання. Пошкодженням присвоюється від 1 до 3 балів. Загальний, максимально можливий, рахунок складає 47 балів. У бальну оцінку включались всі типи пошкоджень з моменту початку захворювання, які виникали безпосередньо при СЧВ або розвивались внаслідок терапії, що проводилась, але ураховувались лише ті ознаки, які зберігались протягом не менше 6 місяців.

Якість життя, що пов'язана із захворюванням (ЯЖПЗ), оцінювалась за допомогою опитувальника LupusQoL, який представляє анкету з 34 питань, об'єднаних по 2–8 питань у 8 окремих блоків: фізичне здоров'я, біль, планування, інтимні відносини, залежність від інших людей, емоційне здоров'я, образ тіла (оцінка пацієнтом свого тіла), втомлюваність. Опитувальник заповнювався пацієнтами самостійно, відповіді на питання змодельовані за п'ятибальною шкалою Лайкерта (0 – постійно, 1 – майже завжди,

System Damage and Ensuring Optimal Socialization of Children with Rheumatic Diseases». The study adhered to the principles of the Declaration of Helsinki, adopted by the General Assembly of the World Medical Association, the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine, the relevant provisions of the WHO, the International Council of Medical Scientific Organizations, the International Code of Medical Ethics, and the laws of Ukraine Protocol of the Meeting of the Bioethics Commission of the State Institution «Institute for Occupational Health and Disease Prevention of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» № 2 dated 21.02.2023.

A total of 70 children with cSLE, aged 7–18 years, who were receiving treatment in the Cardiorheumatology Department of the Institute for Child and Adolescent Health of the NAMS of Ukraine, were examined dynamically at 12-month intervals. The majority of patients were female (62 girls and 8 boys).

The study included children who had been diagnosed with cSLE for more than one year. At the time of enrollment, the average disease duration was 32.97 ± 4.06 months (ranging from 12 to 120 months). A low disease activity score (1–5 points according to the SELENA-SLEDAI index) was recorded in 61.11% of patients. Moderate disease activity (6–10 points) was observed in 33.33% of cases, while high activity (11–19 points) was recorded in 5.56%.

Following diagnosis, all patients received a three-component therapy consisting of immunosuppressive agents, glucocorticoids, and hydroxychloroquine. The average daily dose of azathioprine was 99.46 ± 1.96 mg, methylprednisolone was 13.01 ± 0.56 mg, and hydroxychloroquine was administered at 5 mg/kg of body weight per day. In severe cases and life-threatening conditions (such as lupus nephritis and neuropsychiatric lupus), pulse therapy with methylprednisolone was administered for three consecutive days, combined with a single intravenous infusion of cyclophosphamide.

To assess patient prognosis, the presence of potentially irreversible organ and system damage was determined using the pediatric-adapted SLICC/ACR Damage Index (PED/SDI) [6], which evaluates 41 elements across 12 organ systems. Unlike the adult version of the index, the pediatric-modified version additionally includes an assessment of growth and pubertal delay. Each type of damage was assigned a score from 1 to 3 points, with a maximum possible total score of 47. The scoring system included all types of damage that had developed since disease onset, either directly due to cSLE or as a consequence of treatment, provided that these manifestations persisted for at least six months.

Health-related quality of life (HRQoL) was assessed using the LupusQoL questionnaire, a 34-item survey grouped into eight domains: physical health, pain, planning, intimate relationships, dependence on others, emotional health, body image (patient self-perception), and fatigue. The questionnaire was completed by patients independently, with responses scored on a five-point Likert scale (0 – always, 1 – almost always, 2 – fairly often, 3 – rarely, 4 – never). The scoring for each domain was calculated by summing the scores of all items within that domain, dividing by the number of items in the scale, then normalizing to a 0–100 scale by dividing

2 – досить часто, 3 – зрідка, 4 – ніколи). Підрахунок балів здійснювався окремо для кожної із шкал, шляхом підсумовування бального навантаження кожного з питань, що входять до домену, з наступним розподілом на кількість питань шкали. Середня оцінка перетворювалась на бали від 0 до 100, розділялась на 4, а потім множилась на 100. Нуль балів відповідав найгіршій якості життя, 100 балів – найкращому стану якості життя для кожного домену (шкали) [7, 8].

Статистична обробка матеріалу проведена з використанням пакета прикладних програм (MSExcel, SPSS). Для визначення достовірності відмінностей показників використовувались параметричні (t-критерій Стюдента (p), кутового перетворення Фішера (φ)) та непараметричні критерії (Вілкоксона (W)), а для визначення взаємозв'язку та взаємовпливу окремих складових проводився кореляційний аналіз.

by 4 and multiplying by 100. A score of 0 indicated the worst possible quality of life, while a score of 100 reflected the best quality of life in each domain [7, 8].

Statistical analysis was performed using applied statistical software packages (MS Excel, SPSS). Parametric (Student's t-test (p), Fisher's angular transformation (φ)) and non-parametric (Wilcoxon test (W)) methods were used to determine the significance of differences. Correlation analysis was conducted to assess relationships and interdependencies between various parameters.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

RESULTS AND DISCUSSION

На момент дослідження при тривалості хвороби в середньому близько трьох років у 47,17% хворих незворотні пошкодження органів і систем не реєструвались, а у 52,83% вони виявлялись у різних співвідношеннях. Пацієнти з наявністю органних пошкоджень не відрізнялись за віком і стажем хвороби ($(35,96 \pm 5,30)$ місяців) ($p > 0,1$).

Значення індексу пошкодження (ІП) серед хворих на СЧВ підлітків склали в середньому ($1,42 \pm 0,17$) бали. Низький ІП (1 бал) виявлено у 19 дітей (35,85%), середній (2–4 бали) – у 8 обстежених (15,09%), високий (> 4 балів) – в жодного з хворих. Серед пацієнтів з ІП, що дорівнював одному балу, були хворі із ураженням нервової системи у вигляді когнітивних порушень та судомних нападів, які потребували лікування психіатра і невролога протягом не менше 6 місяців; із дисфункцією міокарда лівого шлуночка (сistolічною або/та діастолічною); ураженням нирок; плевральним фіброзом та затримкою зросту. В групі дітей з ІП, що дорівнював 2 балам (11,32% осіб), виявлені незворотні ураження органа зору (катаракта); дисфункція лівого шлуночка серця та затримка росту, а також плевральний фіброз. У 2 пацієнтів (3,77%) ІП дорівнював 4 балам, при цьому незворотні пошкодження стосувались органа зору, нервової системи (когнітивні порушення та судомні напади) та кістково-м'язового апарату (асептичний некроз кісткової тканини).

Перше місце за частотою серед незворотних органних пошкоджень у дітей та підлітків, хворих на СЧВ, займали ураження нервової системи, які спостерігались у 20,75% пацієнтів, при цьому переважали когнітивні порушення (у 16,98% осіб). У двох пацієнток (3,77%) виявлено одночасно когнітивні порушення та судомні напади, що потребували довготривалого лікування.

На другому місці за частотою знаходились пошкодження легень (у 13,21%), що було представлено плевральним фіброзом. З дещо меншою частотою реєструвались пошкодження органа зору (у 11,32% хворих), виключно у вигляді катаракти. У 9,43% обстежених встановлено затримку росту. Дещо рідше реєструвались субклінічні пошкодження серцево-судинної системи у вигляді дисфункції міокарда лівого шлу-

At the time of the study, with an average disease duration of about three years, 47.17% of patients showed no irreversible organ and system damage, while 52.83% exhibited such damages in varying degrees. Patients with organ damage did not differ in age or disease duration ((35.96 ± 5.30) months) ($p > 0.1$).

The damage index (DI) values among adolescents with SLE averaged 1.42 ± 0.17 points. A low DI (1 point) was detected in 19 children (35.85%), a moderate DI (2–4 points) in 8 individuals (15.09%), and a high DI (> 4 points) in none of the patients. Among patients with a DI of 1 point, there were cases of nervous system involvement characterized by cognitive impairments and seizures requiring psychiatric and neurological treatment for at least six months; left ventricular myocardial dysfunction (systolic and/or diastolic); kidney involvement; pleural fibrosis; and growth retardation. In the group with a DI of 2 points (11.32%), irreversible damages included eye organ damage (cataracts), left ventricular myocardial dysfunction, growth retardation, and pleural fibrosis. In 2 patients (3.77%), the DI was 4 points, with irreversible damages affecting the eye, nervous system (cognitive impairments and seizures), and musculoskeletal system (aseptic bone necrosis).

The most common irreversible organ damages in children and adolescents with SLE were nervous system injuries, observed in 20.75% of patients, with cognitive impairments being predominant (16.98%). Two female patients (3.77%) had concurrent cognitive impairments and seizures requiring long-term treatment.

The second most common damages were lung injuries (13.21%), represented by pleural fibrosis. Less frequently observed were eye organ damages (11.32%) exclusively in the form of cataracts. Growth retardation was diagnosed in 9.43% of patients. Subclinical cardiovascular damages, such as left ventricular myocardial dysfunction, occurred less often (5.66%). Rare cases of kidney damage, mostly in the form of massive proteinuria (> 3.5 g/day), and skeletal system involvement as aseptic bone necrosis were noted (1.89%).

During follow-up (after one year), irreversible organ damages were recorded in 52.83% of SLE patients.

ночка (у 5,66%). Відзначено поодинокі випадки (у 1,89%) пошкодження нирок, переважно у вигляді масивної протеїнурії (понад 3,5 г/добу), та кісткової системи у вигляді асептичного некрозу.

У динаміці спостереження (через один рік) ознаки незворотних органних пошкоджень реєструвались у 52,83% хворих на СЧВ. Як і при першому дослідженні, ІП коливався в межах низьких та середніх значень (від 1 до 4 балів), його показники по групі в цілому суттєво не збільшились ($1,48 \pm 0,13$ бали). При індивідуальному аналізі у більшості (60,38%) показник ІП залишався незмінним, у 11,32% хворих він знизився, але майже в третини обстежених (у 28,30%) – збільшився. Кількість хворих з низьким ІП (1 бал) залишалась на рівні 35,85%, частка пацієнтів із середнім показником ІП (2–4 бали) дещо збільшилась (з 15,09% до 16,98% відповідно), зростання ІП до високих значень (> 4 балів) не зареєстровано. Проте, структура ІП за локалізацією та видами уражень суттєво змінилась. Так, на перше місце за частотою вийшли ушкодження органа зору та затримка зросту, які виявлялись майже у кожного п'ятого пацієнта (у 18,87%). Другу позицію посіло пошкодження легень (у 16,98%). Потенційно незворотні зміни з боку нервової системи за своєю частотою відійшли з першого на третій план (у 15,12%), а частка уражень кістково-м'язової системи збільшилась і вийшла з останнього на четверте місце (у 7,55%) (3 дитини мали аваскулярний некроз, 1 дитина – тяжкий остеопороз з компресією хребців). З меншою частотою реєструвались пошкодження серцево-судинної системи (у 3,77% осіб), але пошкодження нирок у вигляді масивної протеїнурії зросли удвічі (з 1,89% пацієнтів при першому до 3,77% – при повторному обстеженні).

За результатами анкетування показників ЯЖПЗ (анкета LupusQoL) у дітей із СЧВ встановлено їх суттєве погіршення (табл. 1). Середній показник ЯЖПЗ за всіма доменами склав ($65,51 \pm 2,09$) балів та коливався в межах від 38,41 до 89,45 бали. Аналіз результатів за окремими шкалами встановив, що найбільш порушеними виявились сфери «інтимні відносини» та «образ тіла», а найкращий показник зафіксовано в домені «біль», який набрав найбільшу кількість балів. За іншими шкалами анкети LupusQoL ЯЖПЗ також суттєво страждала.

As in the initial study, the DI ranged between low and moderate values (1–4 points), with group indicators showing no significant increase (1.48 ± 0.13 points). Individual analysis showed that for most patients (60.38%), the DI remained unchanged, while it decreased in 11.32% of patients and increased in almost one-third (28.30%). The proportion of patients with a low DI (1 point) remained at 35.85%, while the proportion with a moderate DI (2–4 points) slightly increased (from 15.09% to 16.98%); no DI increases to high values (> 4 points) were recorded. However, the DI structure by localization and types of damages changed significantly. Thus, eye organ damage and growth retardation became the most frequent, found in almost every fifth patient (18.87%). Lung damage took second place (16.98%). Potentially irreversible nervous system changes moved to third place (15.12%), while the proportion of musculoskeletal system damages increased, rising from last to fourth place (7.55%) (3 children had avascular necrosis, 1 child had severe osteoporosis with vertebral compression). Cardiovascular damages were less frequent (3.77%), but kidney damages in the form of massive proteinuria doubled (from 1.89% during the initial study to 3.77% in the follow-up).

According to the quality of life questionnaire (LupusQoL), children with SLE experienced significant deterioration. The average LupusQoL score across all domains was (65.51 ± 2.09) points, ranging from 38.41 to 89.45 points. Analysis by individual scales revealed that the most affected domains were «intimate relationships» and «body image», while the «pain» domain had the highest score. The LupusQoL scales indicated a substantial decline in patients' quality of life.

Таблиця 1. Показники якості життя пацієнтів із СЧВ (за анкетною LupusQoL)
Table 1. Quality of Life Indicators in Patients with SLE (Based on the LupusQoL Questionnaire)

Домени Lupus-QoL / LupusQoL Domains	Показники, бали / Scores, points (M ± m)
Фізичне здоров'я / Physical health	77,60 ± 4,17
Біль / Pain	82,41 ± 4,99
Планування / Planning	79,63 ± 5,52
Інтимні відносини / Intimate relationships	35,58 ± 4,87
Залежність від інших людей / Dependence on others	66,21 ± 5,74
Емоційне здоров'я / Emotional health	76,15 ± 4,24
Образ тіла / Body image	62,08 ± 6,89
Втомлюваність / Fatigue	75,00 ± 4,46

Отримано низку кореляційних взаємозв'язків між показниками ЯЖПЗ та ступенем активності хвороби, віком пацієнтів на час обстеження та в дебюті хвороби, а також тривалістю СЧВ (рис. 1).

A number of correlation relationships were identified between QoL indicators and the degree of disease activity, patients' age at the time of examination and disease onset, as well as the duration of SLE (Fig. 1).

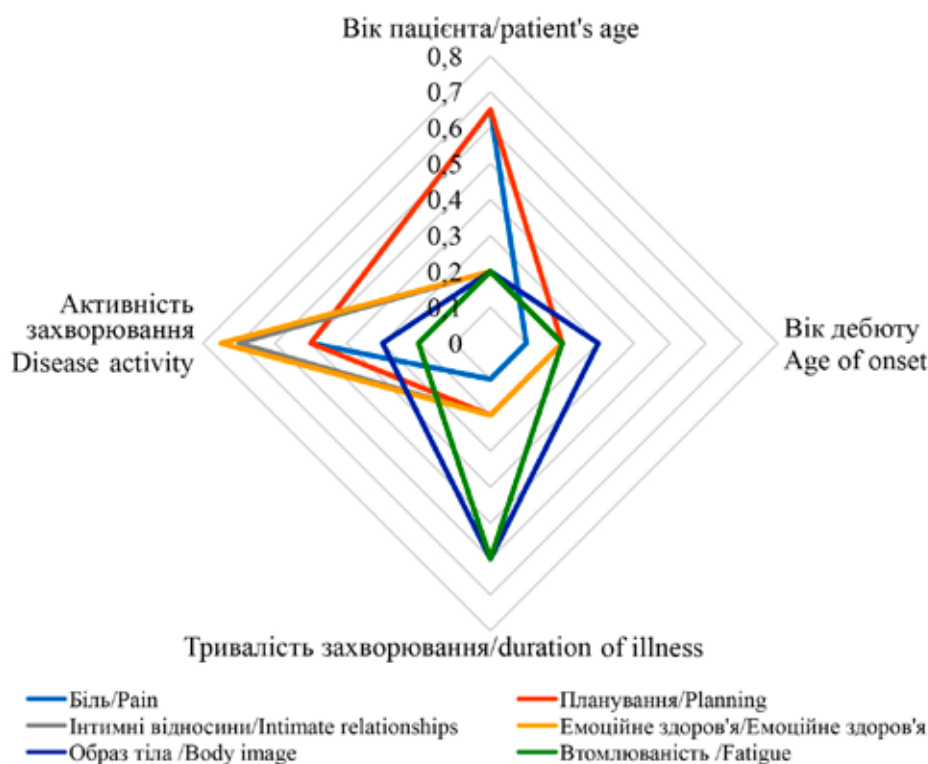


Рис. 1. Сила кореляційних зв'язків доменів LupusQoL із клінічними параметрами
Fig. 1. Strength of correlations between LupusQoL domains and clinical parameters

Зворотні кореляційні залежності зафіксовано між доменами «біль», «планування», «інтимні відносини», «емоційне здоров'я» і ступенем активності хвороби ($(r = -0,530; p < 0,05)$, $(r = -0,529; p < 0,05)$, $(r = -0,720; p < 0,05)$, $r = -0,728; p < 0,01$) відповідно. Прямі кореляційні зв'язки виявлено між показниками доменів «біль» та «планування» і віком хворих при обстеженні ($(r = 0,647; p < 0,01)$) та $(r = 0,642; p < 0,01)$ відповідно), показники шкали «образ тіла» корелювали з віком пацієнтів у дебюті хвороби $(r = 0,611; p < 0,01)$, а шкали «втомлюваність» – з її тривалістю $(r = 0,638; p < 0,05)$.

Наявність зазначених взаємозв'язків підтверджує суттєвий вплив активності хвороби на погіршення ЯЖПЗ хворих за багатьма її сферами, на відміну від вікових показників пацієнтів як на час обстеження, так і віку дебюту хвороби, а також її тривалості, що асоціювались з поліпшенням параметрів ЯЖПЗ, зумовленим, ймовірно, поступовою стабілізацією стану пацієнтів на тлі тривалої адекватної терапії.

Проаналізовано показники ЯЖПЗ пацієнтів з урахуванням наявності незворотних органних пошкоджень. Загальний показник ЯЖПЗ хворих без стійких пошкоджень органів і систем склав $(62,13 \pm 6,83)$ бали та статистично не відрізнявся від показника пацієнтів з їх наявністю $(67,99 \pm 3,71)$ бали; $p > 0,05$). В осіб без органних пошкоджень загальний показник ЯЖПЗ погіршувався на тлі активації вовчакового процесу, що підтверджено високою зворотною кореляційною залежністю між загальним показником ЯЖПЗ та ступенем активності СЧВ $(r = -0,866; p < 0,05)$.

Inverse correlations were recorded between the domains «Pain», «Planning», «Intimate Relationships», «Emotional Health», and the degree of disease activity ($(r = -0,530; p < 0,05)$, $(r = -0,529; p < 0,05)$, $(r = -0,720; p < 0,05)$, $r = -0,728; p < 0,01$), respectively. Direct correlations were identified between the «Pain» and «Planning» domains and patients' age at the time of examination ($(r = 0,647; p < 0,01)$ and $(r = 0,642; p < 0,01)$, respectively). The «Body Image» scale correlated with patients' age at disease onset $(r = 0,611; p < 0,01)$, while the «Fatigue» scale correlated with disease duration $(r = 0,638; p < 0,05)$.

The presence of these relationships confirms the significant impact of disease activity on the deterioration of patients' quality of life (QoL) across multiple domains. In contrast, patient age – both at the time of examination and at disease onset – as well as disease duration, were associated with improvements in QoL parameters. This improvement is likely due to the gradual stabilization of patients' condition with prolonged adequate therapy.

QoL indicators were analyzed considering the presence of irreversible organ damage. The overall QoL score for patients without persistent organ damage was (62.13 ± 6.83) points, which did not statistically differ from the score of patients with such damage (67.99 ± 3.71) points; $p > 0.05$). In individuals without organ damage, the overall QoL score worsened with the activation of the lupus process, as evidenced by a strong inverse correlation between the overall QoL score and the degree of SLE activity $(r = -0.866; p < 0.05)$.

Проведено аналіз показників ЯЖПЗ за її складовими доменами за умов наявності чи відсутності потенційно незворотних органних пошкоджень (табл. 2).

An analysis of QoL indicators by its component domains was conducted, considering the presence or absence of potentially irreversible organ damage (Table 2).

Таблиця 2. Показники доменів ЯЖПЗ (Lupus-QoL)

залежно від наявності потенційно незворотних органних пошкоджень ($M \pm m$)

Table 2. Indicators of QoL domains (LupusQoL) depending on the presence of potentially irreversible organ damage ($M \pm m$)

Домені Lupus-QoL / LupusQoL Domains	ІП = 0 балів / IP = 0 points, n = 9	ІП ≥ 1бал, n = 9 / IP ≥ 1 point, n = 9
Фізичне здоров'я / Physical Health	78,65 ± 7,50	77,08 ± 6,42
Біль / Pain	77,78 ± 10,02	87,96 ± 4,42
Планування / Planning	75,00 ± 10,32	77,78 ± 10,02
Інтимні відносини / Intimate Relationships	30,00 ± 10,16	43,75 ± 4,27
Залежність від інших людей / Dependence on Others	65,28 ± 8,98	62,04 ± 9,53
Емоційне здоров'я / Emotional Health	70,14 ± 8,70	76,39 ± 6,05
Образ тіла / Body Image	55,00 ± 8,80	68,33 ± 11,88
Втомлюваність / Fatigue	80,56 ± 5,65*	59,38 ± 6,60

Примітка:

* $p < 0,05$ – достовірність відмінностей між групами.

Note:

* $p < 0.05$ – statistically significant differences between groups.

Як зазначено в таблиці 2, суттєві розбіжності показників ЯЖПЗ у вигляді її погіршення виявлено лише за шкалою «втомлюваність» за наявності органних пошкоджень. За відсутності незворотних пошкоджень органів і систем показник зазначеного домену поліпшувався з часом, зі збільшенням тривалості хвороби, що засвідчено відповідним прямим кореляційним зв'язком середньої сили ($r = 0,611$; $p < 0,01$). Серед обстежених зі сформованими незворотними пошкодженнями аналогічної залежності не зафіксовано.

У пацієнтів без стійких пошкоджень отримано значну кількість взаємозв'язків між показниками доменів «біль» ($r = -0,86$; $p < 0,05$), «планування» ($r = -0,97$; $p < 0,01$), «інтимні відносини» ($r = -0,95$; $p < 0,01$), «емоційне здоров'я» ($r = -0,93$; $p < 0,01$) зі ступенем активності хвороби, що змінювались різноспрямовано у вигляді погіршення ЯЖПЗ відповідно до збільшення активності процесу. При зниженні активності аутоімунного процесу зазначені сфери життя налагоджувались, що підтверджено відповідними й досить сильними зворотними кореляційними зв'язками.

У групі хворих на СЧВ і наявності незворотних пошкоджень кількість кореляційних взаємозв'язків зменшилась і стосувалась доменів «фізичне здоров'я» ($r = 0,76$; $p < 0,05$), «біль» і «планування» ($r = 0,81$; $p < 0,01$), що прямо залежали від віку хворих при обстеженні. Можна припустити, що в даній категорії хворих поліпшення ЯЖПЗ за вказаними шкалами відбувалось у міру дорослішання та адаптації до особливостей перебігу хвороби, покращення самоконтролю та соціального статусу пацієнтів.

Таким чином, вивчення ЯЖПЗ при СЧВ показало негативний вплив хвороби як на фізичні, так і на психологічні аспекти життєдіяльності хворих, що асоціювалось, перш за все, з активністю хвороби.

Проблема віддалених наслідків таких захворювань, як СЧВ, виникла в останні роки внаслідок суттєвих змін патогенетичного лікування аутоімунних захворювань, що дозволило значно поліпшити результати терапії, виживаність і тривалість життя

As indicated in Table 2, significant discrepancies in the indicators of HRQoL in the form of its deterioration were found only for the «fatigue» scale in the presence of organ damage. In the absence of irreversible organ and system damage, the indicator of this domain improved over time, with increasing disease duration, as confirmed by the corresponding moderate direct correlation ($r = 0.611$; $p < 0.01$). Among the subjects with irreversible damage, no similar dependency was observed.

In patients without stable damage, a significant number of correlations between the domain indicators «pain» ($r = -0.86$; $p < 0.05$), «planning» ($r = -0.97$; $p < 0.01$), «intimate relationships» ($r = -0.95$; $p < 0.01$), and «emotional health» ($r = -0.93$; $p < 0.01$) with disease activity were found, which changed in opposite directions, showing deterioration in HRQoL as disease activity increased. With the reduction in autoimmune process activity, these areas of life improved, which was confirmed by corresponding and quite strong inverse correlation links.

In the group of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and irreversible damage, the number of correlation relationships decreased and concerned the domains of «physical health» ($r = 0.76$; $p < 0.05$), «pain», and «planning» ($r = 0.81$; $p < 0.01$), which were directly dependent on the age of the patients at the time of examination. It can be assumed that in this category of patients, improvement in HRQoL on the indicated scales occurred as they grew older and adapted to the features of the disease course, with improvement in self-control and social status of the patients.

Thus, the study of HRQoL in systemic lupus erythematosus (SLE) revealed the negative impact of the disease on both the physical and psychological aspects of the patients' lives, which was primarily associated with disease activity.

The issue of long-term consequences of diseases such as SLE has emerged in recent years due to significant changes in the pathophysiological treatment of autoimmune diseases, which has allowed for sub-

хворих. Саме нашарування несприятливих станів, які супроводжують розвиток автоімунного процесу або є негативним ефектом застосованих препаратів, визначають якість життя пацієнтів в довготривалій перспективі. За даними О. Nived и співавт. [9] уже через 5 років від початку захворювання у 54% дорослих пацієнтів із СЧВ спостерігається поява незворотних органних пошкоджень, незважаючи на успіх патогенетичного лікування. Багатьма авторами доведено, що при СЧВ з ювенільним дебютом вже в дитячому віці має ризик виникнення тривалих змін з боку внутрішніх органів, які можуть бути зворотними [10]. За даними широких досліджень серед незворотних органних уражень у дорослих пацієнтів на першому році захворювання найбільше пошкоджень накопичувалося в опорно-руховому апараті, нервово-психічній та нирковій системах; на більш пізніх стадіях найбільше пошкодження було в опорно-руховому апараті, очній та серцево-судинній системах. При подальшому спостереженні після 7 років від початку захворювання на перше місце виходять ураження опорно-рухового апарату (25,2%), за ними нейропсихічні порушення (15,0%), потім порушення функції нирок (12,0%) і серцево-судинної системи (10,0%). Протягом першого року після встановлення діагнозу СЧВ у 20% із 1274 пацієнтів з'явилися нові прояви ураження [12]. Проведене дослідження показало, що ранніми порушеннями у підлітків є ураження нервової системи (20,75% пацієнтів), з переважанням когнітивних порушень, пошкодження легень (у 13,21%), що було представлено плевральним фіброзом, а також пошкодження органа зору (у 11,32% хворих), виключно у вигляді катаракти. Найбільш актуальні зміни щодо дорослих пацієнтів, а саме зміни з боку серцево-судинної системи і нирок, при ювенільному СЧВ визначається лише у 5,66% та 1,89% відповідно. У динаміці спостереження (через один рік) ознаки незворотних органних пошкоджень зростають і виявляються вже у половини хворих підлітків (52,83%) із СЧВ, при цьому структура пошкоджень суттєво змінюється. Так, на перше місце за частотою виходять ушкодження органа зору та затримка росту, які виявлялись майже у кожного п'ятого пацієнта (18,87%) та частка уражень кістково-м'язової системи збільшилась (у 7,55%). Пошкодження серцево-судинної системи реєструвались з меншою частотою (3,77%), але пошкодження нирок у вигляді масивної протеїнурії зросли удвічі (з 1,89% пацієнтів при першому до 3,77% – при повторному обстеженні).

Перебіг хвороби в підлітковому віці суттєво впливає на якість життя пацієнтів. Останніми роками активно обговорюється питання впливу саме наявності стійких органних пошкоджень на якість життя пацієнтів з СЧВ, доведено низьку якість життя за LupusQoL, що асоціювалась переважно з високою активністю хвороби. Plantinga і співавт. в своїх дослідженнях зазначили, що якість життя пацієнтів суттєво гірше ніж в загальній популяції [13] та негативно пов'язана з активністю хвороби та соціальним статусом пацієнтів [14], що зумовлює необхідність моніторингу цих показників.

У нашому дослідженні також встановлено тісну зворотну кореляційну залежність між загальним показником якості життя та ступенем активності СЧВ ($r = -0,866$; $p < 0,05$), при цьому наявність незворот-

stantial improvements in therapy outcomes, survival, and life expectancy of patients. It is the accumulation of unfavorable conditions accompanying the development of the autoimmune process or the negative effects of medications used that determines the quality of life of patients in the long-term perspective. According to O. Nived and co-authors [9], after 5 years from the onset of the disease, 54% of adult SLE patients experience irreversible organ damage, despite the success of pathophysiological treatment. Many authors have proven that even juvenile-onset SLE has the risk of long-term changes in internal organs, which may be reversible [10].

According to extensive studies, among irreversible organ damage in adult patients during the first year of the disease, the most damage accumulated in the musculoskeletal system, nervous and mental systems, and kidneys; in later stages, the most damage occurred in the musculoskeletal system, eyes, and cardiovascular systems. After further observation, 7 years after the onset of the disease, musculoskeletal damage (25.2%) becomes the most frequent, followed by neuropsychic disorders (15.0%), kidney function disorders (12.0%), and cardiovascular system disorders (10.0%). During the first year after the diagnosis of SLE, 20% of 1,274 patients experienced new manifestations of damage [12]. The conducted research showed that the early disorders in adolescents are nervous system damage (20.75% of patients), predominantly cognitive disturbances, lung damage (13.21%), represented by pleural fibrosis, and eye organ damage (11.32% of patients), exclusively in the form of cataracts. The most relevant changes for adult patients, namely changes in the cardiovascular and renal systems, are only observed in 5.66% and 1.89%, respectively. In the dynamic observation (after one year), signs of irreversible organ damage increased and were found in half of the adolescent SLE patients (52.83%), with the structure of damage changing significantly. Thus, eye organ damage and growth retardation became the most common (found in almost every fifth patient – 18.87%), and the proportion of musculoskeletal system damage increased (7.55%). Cardiovascular damage was recorded less frequently (3.77%), but kidney damage in the form of massive proteinuria doubled (from 1.89% of patients at first to 3.77% upon re-examination).

At the same time, the course of the disease during adolescence significantly impacts the quality of life of patients. In recent years, there has been active discussion about the influence of stable organ damage on the quality of life in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). It has been proven that low quality of life according to LupusQoL is primarily associated with high disease activity. Plantinga and co-authors, in their studies, noted that the quality of life of patients is significantly worse than in the general population [13] and is negatively associated with disease activity and patients' social status [14], which underscores the need to monitor these indicators.

In our study, a strong inverse correlation was also found between the overall quality of life and the degree of SLE activity ($r = -0.866$; $p < 0.05$), with the presence of irreversible organ damage significantly worsening these indicators, primarily affecting fatigue. Fatigue is present in almost 80.0% of adult SLE patients. It is always accompanied by physical and psychological distur-

них пошкоджень органів суттєво погіршує її показники та впливає, перш за все, на втомлюваність. Втомлюваність зустрічається практично у 80,0% пацієнтів із СЧВ дорослого віку. Вона завжди супроводжується фізичними і психологічними порушеннями, зокрема болем в суглобах і м'язах, тривогою, депресією, погіршенням якості і характеристик сну. Ступінь активності захворювання, як правило, не корелює із втомлюваністю. Більшою мірою втомлюваність при СЧВ асоціюється з депресією, порушеннями сну і фіброміалгією, а першочергове значення у формуванні симптомів втомлюваності при СЧВ відіграє депресія [15, 16].

Отже, дослідження показників ЯЖПЗ у поєднанні з визначенням активності хвороби та наявності незворотних пошкоджень органів і систем дозволить повніше оцінити стан здоров'я хворих, провести моніторинг основних його показників та своєчасно виявити потреби в корекції терапії та у виборі найефективнішої програми лікування.

ВИСНОВКИ

Потенційно незворотні органні пошкодження з низькими та середніми значеннями індексу пошкодження встановлено у 52,83% дітей та підлітків, хворих на СЧВ. Серед незворотних пошкоджень домінували ураження нервової системи, очей та затримка зросту, що є особливістю, властивою для ювенільного дебюту СЧВ. Накопичення та збереження органних пошкоджень відбувалось зі збільшенням тривалості хвороби та було асоційовано з довготривалим збереженням активності вовчакового процесу.

У дітей, хворих на СЧВ має місце негативний вплив хвороби як на фізичні, так і на психологічні аспекти життєдіяльності, що також асоціювалось з активністю хвороби, переважно в осіб без органних пошкоджень, що підтверджено зворотною кореляційною залежністю між загальним показником якості життя та ступенем активності СЧВ ($r = -0,866$; $p < 0,05$).

Суттєві розбіжності показників ЯЖПЗ у вигляді їх погіршення при виникненні органних пошкоджень виявлено лише за шкалою «втомлюваність» (з органними пошкодженнями $59,38 \pm 6,60$ балів проти $80,56 \pm 5,65$ – у пацієнтів без органних пошкоджень; $p < 0,05$).

bances, including joint and muscle pain, anxiety, depression, and impaired sleep quality and characteristics. Disease activity generally does not correlate with fatigue. To a greater extent, fatigue in SLE is associated with depression, sleep disturbances, and fibromyalgia, with depression playing a primary role in the formation of fatigue symptoms in SLE [15, 16].

Thus, the study of HRQoL indicators, combined with assessing disease activity and the presence of irreversible organ damage, will provide a more comprehensive evaluation of patients' health status, allow monitoring of its key indicators, and timely identify the need for therapy correction and the selection of the most effective treatment program.

CONCLUSIONS

Potentially irreversible organ damage with low and moderate values of the damage index was found in 52.83% of children and adolescents with systemic lupus erythematosus (SLE). Among irreversible damages, the most common were nervous system damage, eye damage, and growth retardation, which are characteristics of juvenile-onset SLE. The accumulation and persistence of organ damage occurred with an increase in disease duration and were associated with long-term preservation of lupus activity.

In children with SLE, there is a negative impact of the disease on both the physical and psychological aspects of the patients' lives, which was also associated with disease activity, primarily in individuals without organ damage, as confirmed by the inverse correlation between the overall quality of life score and the degree of SLE activity ($r = -0.866$; $p < 0.05$).

Significant discrepancies in HRQoL indicators in the form of their deterioration with the occurrence of organ damage were found only for the «fatigue» scale (with organ damage: 59.38 ± 6.60 points versus 80.56 ± 5.65 – in patients without organ damage; $p < 0.05$).

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Charras A., Smith E., Hedrich C.M. Systemic lupus erythematosus in children and young people. *Current Rheumatology Reports*. 2021. Vol. 23, № 3. 20 p. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11926-021-00985-0>
2. Білявська Ю.В., Ошлянська О.А., Шевченко Н.С. Ювенільний системний червоний вовчак. Що варто пам'ятати ревматологу дорослої служби? *Український ревматологічний журнал*. 2021. № 2(84). DOI: <https://doi.org/10.32471/rheumatology.2707-6970.84.16287>
3. Rosina S., Rebollo-Giménez A.I., Consolaro A., Ravelli A. Treat-to-target in pediatric rheumatic diseases. *Current Rheumatology Reports*. 2023. Vol. 25, № 11. P. 226–235. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11926-023-01112-x>
4. Groot N., de Graeff N., Avcin T., et al. European evidence-based recommendations for diagnosis and treatment of childhood-onset systemic lupus erythematosus: The SHARE initiative. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2017. Vol. 76, № 11. P. 1788–1796. DOI: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210960>
5. Cintrón D., Alanís J.M., Álvarez-Villalobos N., Rodríguez-Gutiérrez R., Vilá L.M. A systematic review of pharmacological therapies and their effectiveness on health-related quality of life outcomes in patients with juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2020. Vol. 29, № 3. P. 303–310. DOI: <https://doi.org/10.1177/0961203320904145>

REFERENCES

1. Charras A, Smith E, Hedrich CM. Systemic lupus erythematosus in children and young people. *Current Rheumatology Reports*. 2021;23(3):20. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11926-021-00985-0>
2. Bilyavska YuV, Oshlyanska OA, Shevchenko NS. Juvenile systemic lupus erythematosus. What should a rheumatologist of adult service remember? *Ukrainian Journal of Rheumatology*. 2021;2(84). (In Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.32471/rheumatology.2707-6970.84.16287>
3. Rosina S, Rebollo-Giménez AI, Consolaro A, Ravelli A. Treat-to-target in pediatric rheumatic diseases. *Current Rheumatology Reports*. 2023;25(11):226–35. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11926-023-01112-x>
4. Groot N, de Graeff N, Avcin T, et al. European evidence-based recommendations for diagnosis and treatment of childhood-onset systemic lupus erythematosus: The SHARE initiative. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2017;76(11):1788–96. DOI: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210960>
5. Cintrón D, Alanís JM, Álvarez-Villalobos N, Rodríguez-Gutiérrez R, Vilá LM. A systematic review of pharmacological therapies and their effectiveness on health-related quality of life outcomes in patients with juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2020;29(3):303–10. DOI: <https://doi.org/10.1177/0961203320904145>

6. Rosina S., Tibaldi J., Mazzoni M., Bava C., Natoli V., Ravelli A. Update on outcome measures for pediatric systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care & Research*. 2020. Vol. 72. P. 163–170. DOI: <https://doi.org/10.1002/acr.24212>
7. Мазепа М.А., Гавалко І.В. Методи оцінки якості життя хворих на системний вовчак. *Art of Medicine*. 2020. № 2(14). P. 137–143. URL: http://www.irbis-nbuv.gov.ua/cgi-bin/irbis_nbuv/cgiirbis_64.exe?I21DBN=LINK&P21DBN=UJRN&Z21ID=&S21REF=10&S21CNR=20&S21STN=1&S21FMT=ASP_meta&C21COM=S&S21P03=-FILA=&S21STR=artmed_2020_2_25
8. Yazdany J. Health-related quality of life measurement in adult systemic lupus erythematosus: Lupus Quality of Life (LupusQoL), Systemic Lupus Erythematosus-Specific Quality of Life Questionnaire (SLEQOL), and Systemic Lupus Erythematosus Quality of Life Questionnaire (L-QoL). *Arthritis Care & Research (Hoboken)*. 2011. Vol. 63, Suppl. 11. P. S413–S419. DOI: <https://doi.org/10.1002/acr.20636>
9. Nived O., Jönsen A., Bengtsson A.A., Bengtsson C., Sturfelt G. High predictive value of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics / American College of Rheumatology damage index for survival in systemic lupus erythematosus. *Journal of Rheumatology*. 2002. Vol. 29, № 7. P. 1398–1400. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12136895/>
10. Trachana M., Pratsidou-Gertsis P., Kanakoudi-Tsakalidou F., Tzimouli V., Printza N., Papachristou F. Impact of the longitudinal quantitative assessment of juvenile systemic lupus erythematosus severity on the disease outcome. *Clinical Rheumatology*. 2021. Vol. 40, № 2. P. 675–682. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10067-020-05252-8>
11. Mann C.M., Schanberg L.E., Wang M., von Scheven E., Lucas N., Hernandez A., Ringold S., Reeve B.B. Identifying clinically meaningful severity categories for PROMIS pediatric measures of anxiety, mobility, fatigue, and depressive symptoms in juvenile idiopathic arthritis and childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Quality of Life Research*. 2020. Vol. 29, № 9. P. 2573–2584. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11136-020-02513-6>
12. Altabás-González I., Rua-Figueroa I., Mouriño C., et al. Damage in a large systemic lupus erythematosus cohort from the Spanish Society of Rheumatology Lupus Registry (RELESSER) with emphasis on the cardiovascular system: A longitudinal analysis. *Lupus Science & Medicine*. 2024. Vol. 11, № 2. e001064 p. DOI: <https://doi.org/10.1136/lupus-2023-001064>
13. Plantinga L.C., Yazdany J., Pearce B.D., et al. Fluid cognition among individuals with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care & Research*. 2024. Vol. 76. P. 1121–1131. DOI: <https://doi.org/10.1002/acr.25330>
14. Plantinga L.C., Bowling C.B., Pearce B.D., et al. Limitations in activities of daily living among individuals with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care & Research*. 2025. DOI: <https://doi.org/10.1002/acr.25446>
15. Vandenbulcke L., Erard M., Van Assche D., De Langhe E. The effect of physical exercise on fatigue in systemic lupus erythematosus: A systematic review. *Acta Clinica Belgica*. 2023. Vol. 78, № 4. P. 342–357. DOI: <https://doi.org/10.1080/17843286.2022.2163751>
16. Kawka L., Schlencker A., Mertz P., Martin T., Arnaud L. Fatigue in systemic lupus erythematosus: An update on its impact, determinants and therapeutic management. *Journal of Clinical Medicine*. 2021. Vol. 10, № 17. 3996 p. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm10173996>
6. Rosina S, Tibaldi J, Mazzoni M, Bava C, Natoli V, Ravelli A. Update on outcome measures for pediatric systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care & Research*. 2020;72:163–70. DOI: <https://doi.org/10.1002/acr.24212>
7. Mazepa MA, Havalko IV. Methods for assessing the quality of life of patients with systemic lupus erythematosus. *Art of Medicine*. 2020;2(14):137–43. (In Ukrainian). URL: http://www.irbis-nbuv.gov.ua/cgi-bin/irbis_nbuv/cgiirbis_64.exe?I21DBN=LINK&P21DBN=UJRN&Z21ID=&S21REF=10&S21CNR=20&S21STN=1&S21FMT=ASP_meta&C21COM=S&S21P03=-FILA=&S21STR=artmed_2020_2_25
8. Yazdany J. Health-related quality of life measurement in adult systemic lupus erythematosus: Lupus Quality of Life (LupusQoL), Systemic Lupus Erythematosus-Specific Quality of Life Questionnaire (SLEQOL), and Systemic Lupus Erythematosus Quality of Life Questionnaire (L-QoL). *Arthritis Care & Research (Hoboken)*. 2011;63(11):S413–9. DOI: <https://doi.org/10.1002/acr.20636>
9. Nived O, Jönsen A, Bengtsson AA, Bengtsson C, Sturfelt G. High predictive value of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics / American College of Rheumatology damage index for survival in systemic lupus erythematosus. *Journal of Rheumatology*. 2002;29(7):1398–400. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12136895/>
10. Trachana M, Pratsidou-Gertsis P, Kanakoudi-Tsakalidou F, Tzimouli V, Printza N, Papachristou F. Impact of the longitudinal quantitative assessment of juvenile systemic lupus erythematosus severity on the disease outcome. *Clinical Rheumatology*. 2021;40(2):675–82. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10067-020-05252-8>
11. Mann CM, Schanberg LE, Wang M, von Scheven E, Lucas N, Hernandez A, Ringold S, Reeve BB. Identifying clinically meaningful severity categories for PROMIS pediatric measures of anxiety, mobility, fatigue, and depressive symptoms in juvenile idiopathic arthritis and childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Quality of Life Research*. 2020;29(9):2573–84. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11136-020-02513-6>
12. Altabás-González I, Rua-Figueroa I, Mouriño C, et al. Damage in a large systemic lupus erythematosus cohort from the Spanish Society of Rheumatology Lupus Registry (RELESSER) with emphasis on the cardiovascular system: A longitudinal analysis. *Lupus Science & Medicine*. 2024;11(2):e001064. DOI: <https://doi.org/10.1136/lupus-2023-001064>
13. Plantinga LC, Yazdany J, Pearce BD, et al. Fluid cognition among individuals with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care & Research*. 2024;76:1121–31. DOI: <https://doi.org/10.1002/acr.25330>
14. Plantinga LC, Bowling CB, Pearce BD, et al. Limitations in activities of daily living among individuals with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care & Research*. 2025. DOI: <https://doi.org/10.1002/acr.25446>
15. Vandenbulcke L, Erard M, Van Assche D, De Langhe E. The effect of physical exercise on fatigue in systemic lupus erythematosus: A systematic review. *Acta Clinica Belgica*. 2023;78(4):342–57. DOI: <https://doi.org/10.1080/17843286.2022.2163751>
16. Kawka L, Schlencker A, Mertz P, Martin T, Arnaud L. Fatigue in systemic lupus erythematosus: An update on its impact, determinants and therapeutic management. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(17):3996. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm10173996>

Перспективи подальших досліджень

Багаторічний перебіг СЧВ при дебюті захворювання в дитячому віці є передумовою нашарування стійких незворотних змін з боку внутрішніх органів і систем. Зв'язок із активністю запального процесу при СЧВ може стати передумовою змін схем лікування для досягнення як кращих результатів терапії, так і попередження негативного перебігу захворювання та його наслідків. Тому дослідження в рамках зазначених проблем має продовжуватись.

Конфлікт інтересів

Автори рукопису свідомо засвідчують відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів щодо результатів цієї роботи з фармацевтичними компаніями, виробниками біомедичних пристроїв, іншими організаціями, чії продукти, послуги, фінансова підтримка можуть бути пов'язані з предметом наданих матеріалів або які спонсорували проведені дослідження.

Prospects for further research

A long-term course of systemic lupus erythematosus (SLE) with disease onset in childhood is a prerequisite for the development of stable irreversible changes in internal organs and systems. The connection with the activity of the inflammatory process in SLE may become a basis for changing treatment regimens to achieve better therapeutic outcomes and prevent the negative course of the disease and its consequences. Therefore, research within these issues should continue.

Conflict of interest

The authors of the manuscript consciously declare the absence of any actual or potential conflict of interest regarding the results of this work with pharmaceutical companies, biomedical device manufacturers, other organizations whose products, services, or financial support may be related to the subject of the provided materials or who sponsored the conducted research.

Інформація про фінансування

Фінансування видатками Державного бюджету України.

Funding information

Funding from the State Budget of Ukraine.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Богмат Людмила Федосіївна – доктор медичних наук, професор, головний науковий співробітник відділу ревматології та коморбідних станів Державної установи «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України»; просп. Ювілейний, буд. 52-а, м. Харків, Україна, 61053;
e-mail: bogmatlf@gmail.com
тел.: +38 (057) 262-50-19

Внесок автора: планування дослідження, корегування виконаної роботи, аналіз отриманих результатів.

Шевченко Наталія Станіславівна – доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри педіатрії Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; провідний науковий співробітник відділення ревматології та коморбідних станів Державної установи «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України»; просп. Ювілейний, буд. 52-а, м. Харків, Україна, 61153;
e-mail: natalia.shevchenko@karazin.ua
тел.: +38 (057) 262-50-19

Внесок автора: аналіз отриманих результатів, редагування статті, остаточне затвердження статті.

Бессонова Ірина Миколаївна – кандидат медичних наук, лікар відділення кардіоревматології Державної установи «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України»; просп. Ювілейний, буд. 52-а, м. Харків, Україна, 61153;
e-mail: mdstasy@gmail.com
тел.: +38 (057) 262-50-19

Внесок автора: проведення дослідження, збір даних, статистична обробка.

Головко Тетяна Олексіївна – кандидат медичних наук, завідувачка відділення ревматології та коморбідних станів Державної установи «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України»; доцент кафедри педіатрії Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: golovko@karazin.ua
тел.: +38 (057) 262-50-19

Внесок автора: збір даних, редагування статті.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Bogmat Lyudmila Feodosiivna – Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Researcher of the Department of rheumatology and comorbid conditions of the State Institution «Institute for Children and Adolescents Health Care of the National Academy of Medical Science of Ukraine»; 52-a Yuvileiny Ave., Kharkiv, Ukraine, 61153;
e-mail: bogmatlf@gmail.com
tel.: +38 (057) 262-50-19

Author's contribution: research planning, correction of the completed work, analysis of the obtained results.

Shevchenko Natalia Stanislavivna – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pediatrics of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; leading research worker of Cardiology department, State Institution «Institute for the Health of Children and Adolescents of the National Academy of Medical Science of Ukraine»; 52-a Yuvileiny Ave., Kharkiv, Ukraine, 61153;
e-mail: natalia.shevchenko@karazin.ua
tel.: +38 (057) 262-50-19

Author's contribution: analysis of the obtained results, editing of the article; final approval of the article.

Bessonova Iryna Mykolaivna – Candidate of Medical Sciences, Doctor of Cardiology department of the State Institution «Institute for the Health of Children and Adolescents of the National Academy of Medical science of Ukraine»; 52-a Yuvileiny Ave., Kharkiv, Ukraine, 61153;
e-mail: mdstasy@gmail.com
tel.: +38 (057) 262-50-19

Author's contribution: conducting research, data collection, statistical processing.

Holovko Tatyana Oleksiivna – Candidate of Medical Sciences, Head of the Scientific Department of Rheumatology and Comorbid Conditions of the State Institution «Institute for Children and Adolescents Health Care of the National Academy of Medical Science of Ukraine»; Associate Professor Department of Pediatric of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;
tel.: +38 (057) 262-50-19
e-mail: golovko@karazin.ua

Author's contribution: data collection, editing of the article.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
15.01.2025

Отримано після рецензування
Received after review
17.02.2025

Прийнято до друку
Accepted for printing
23.02.2025

Опубліковано
Published
28.02.2025

DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-52-08>
УДК: 616.711.6-004-018.4-073.75



Зміни рухового контролю у пацієнтів з больовим та міотонічним синдромом остеохондрозу поперекового відділу хребта

Колесніченко В.А.¹, <https://orcid.org/0009-0007-4106-1730>, e-mail: vira.a.kolesnichenko@karazin.ua
Голка Г.Г.², <https://orcid.org/0000-0002-3741-8924>, e-mail: gr_golka@ukr.net
Греско І.В.³, <https://orcid.org/0009-0007-4992-5273>, e-mail: gresko.i.v@gmail.com
Бурлака В.В.², <https://orcid.org/0000-0002-0204-6454>, e-mail: vv.burlaka@knmu.edu.ua
Веснін В.В.², <https://orcid.org/0000-0001-9104-6116>, e-mail: vesninagroup@gmail.com
Введенський Б.П.¹, <https://orcid.org/0009-0006-3712-3540>, e-mail: ortopeddkb@gmail.com
Введенський Д.Б.¹, <https://orcid.org/0000-0002-0169-9592>, e-mail: vvedenskyd@ukr.net

¹Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна

Міністерства освіти і науки України, Харків, Україна

²Харківський національний медичний університет

Міністерства охорони здоров'я України, Харків, Україна

³Приватне підприємство «Мережа медичних центрів "Родина"», Львів, Україна

Alteration in motor control in patients with low back pain and myotonic syndrome of lumbar osteochondrosis

Kolesnichenko V.A.¹, <https://orcid.org/0009-0007-4106-1730>, e-mail: vira.a.kolesnichenko@karazin.ua
Holka H.H.², <https://orcid.org/0000-0002-3741-8924>, e-mail: gr_golka@ukr.net
Hresko I.V.³, <https://orcid.org/0009-0007-4992-5273>, e-mail: gresko.i.v@gmail.com
Burlaka V.V.², <https://orcid.org/0000-0002-0204-6454>, e-mail: vv.burlaka@knmu.edu.ua
Vesnin V.V.², <https://orcid.org/0000-0001-9104-6116>, e-mail: vesninagroup@gmail.com
Vvedensky B.P.¹, <https://orcid.org/0009-0006-3712-3540>, e-mail: ortopeddkb@gmail.com
Vvedensky D.B.¹, <https://orcid.org/0000-0002-0169-9592>, e-mail: vvedenskyd@ukr.net

¹V.N. Karazin Kharkiv National University

of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

²Kharkiv National Medical University

of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

³Private Enterprise «Network of Medical Centers "Rodina"», Lviv, Ukraine

Ключові слова:

остеохондроз поперекового відділу хребта, поперековий біль, міотонічний синдром, попереково-тазова кінематика, руховий контроль.

Для кореспонденції:

Колесніченко Віра Анатоліївна
Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, кафедра хірургічних хвороб; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: vira.a.kolesnichenko@karazin.ua

© Колесніченко В.А., Голка Г.Г.,
Греско І.В., Бурлака В.В.,
Веснін В.В., Введенський Б.П.,
Введенський Д.Б., 2025

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Поперековий біль (ПБ) є однією з найактуальніших медичних та соціально-економічних проблем суспільства, що супроводжується глобальним збільшенням кількості років, прожитих з інвалідністю (YLDs). Більшість досліджень пов'язують ПБ з обмеженням рухової функції хребта та рухового контролю м'язів попереково-тазової ділянки, однак у низці повідомлень такого зв'язку не виявлено.

Мета роботи – провести порівняльну оцінку ортопедичного статусу та результатів клінічних тестів рухового контролю у безсимптомних волонтерів та у пацієнтів з остеохондрозом поперекового відділу хребта з помірно вираженим больовим синдромом.

Матеріали та методи. Дизайн – ретроспективне контрольоване дослідження. Матеріал – протоколи ортопедичного обстеження 30 асимптомних волонтерів віком 20–30 років (контрольна група) та 60 хворих 20–40 років з остеохондрозом поперекового відділу хребта з помірним больовим синдромом (основна група). Методи: клінічний: оцінювали: інтенсивність поперекового болю за ВАШ; рівень дисабілітації ODI за опитувальником Oswestry Disability Questionnaire, версія 2.0; тонус паравертебральних м'язів, рухливість поперекового відділу хребта за методом Шобера; загальну рухливість хребта за тестом «палець-підлога»; тестували руховий контроль м'язів попереково-тазової ділянки; статистичний.

Результати та їх обговорення. Поперековий біль за ВАШ розцінений як помірний; рівень дисабілітації ODI свідчив про помірне зниження активності. Отримані дані значуще перевищували аналогічні показники асимптомних волонтерів ($p < 0.05$). Результати тестів «палець-підлога» та Шобера виявили достовірне

обмеження згинання ($p < 0,01$ та $p < 0,05$ відповідно). Результати тестування рухового контролю виявили три типи патологічних рухових патернів під час згинання: 1) фіксація всіх відділів хребта зі сплюсненням поперекового лордозу, нахилом таза назад та гіперекстензією кульшових та колінних суглобів у 45% хворих та у 5% волонтерів; 2) фіксація шийного та грудного відділів хребта із незначною рухливістю в поперековому відділі, нахилом таза дозад та розгинальною установкою у суглобах у 22,5% та 10% відповідно; 3) помірна фіксація хребта із нахилом таза дотрону та згинальною установкою в суглобах у 32,5% та у 30% відповідно.

Висновки. Наявність помірно вираженого больового та пов'язаного з ним міотонічного синдрому у хворих на остеохондроз поперекового відділу хребта супроводжується неузгодженістю активації м'язів попереково-тазової ділянки зі зміною рухового стереотипу.

Для цитування:

Колесніченко В.А., Голка Г.Г., Греско І.В., Бурлака В.В., Веснін В.В., Введенський Б.П., Введенський Д.Б. Зміни рухового контролю у пацієнтів з больовим та міотонічним синдромами остеохондрозу поперекового відділу хребта. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина.* 2025. Т. 33. № 1(52). С. 93–102. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-52-08>

Key words:

lumbar osteochondrosis, low back pain, myotonic syndrome, lumbopelvic kinematics, motor control.

For correspondence:

Kolesnichenko Vira Anatolyivna
V.N. Karazin Kharkiv National University
of the Ministry of Education and Science
of Ukraine, Department of Surgical
Diseases;
4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: vira.a.kolesnichenko@karazin.ua

© Kolesnichenko V.A., Holka H.H.,
Hresko I.V., Burlaka V.V.,
Vesnin V.V., Vvedensky B.P.,
Vvedensky D.B., 2025

ABSTRACT

Background. Low back pain is one of the most urgent medical and socio-economic problems of society, accompanied by a global increase in the number of years lived with disability (YLDs). The majority of studies associate low back pain with limitation of motor function of the spine and muscle control of the lumbar-pelvic area, however, in a number of reports such a connection was not found.

Purpose – to conduct a comparative assessment of orthopedic status and the results of clinical tests of motor control in asymptomatic volunteers and in patients with lumbar osteochondrosis with moderate pain syndrome.

Materials and Methods. Design: a retrospective controlled study. Material: orthopedic examination protocols of 30 asymptomatic volunteers aged 20–30 years (control group) and 60 patients aged 20–40 years with lumbar osteochondrosis and moderate pain syndrome (main group). Methods: clinical: assessed: lumbar pain intensity using VAS; the level of ODI according to Oswestry Disability Questionnaire, version 2.0; paravertebral muscle tone, lumbar spine mobility according to the Schober method; mobility of the entire spine according to the «finger-floor» test; motor control of the lumbar-pelvic muscles was tested; statistical.

Results. Low back pain according to VAS is considered moderate; the ODI disability level indicated a moderate decrease in activity. The obtained data significantly exceeded the similar indicators of asymptomatic volunteers ($p < 0.05$). The results of the «finger-floor» and Schober tests revealed a reliable limitation of flexion ($p < 0.01$ and $p < 0.05$, respectively). The results of motor control testing revealed 3 types of pathological motor patterns during flexion: 1) fixation of all parts of the spine with flattening of the lumbar lordosis, backward tilt of the pelvis, and hyperextension of the hip and knee joints in 45% of patients and 5% of volunteers; 2) fixation of the cervical and thoracic spine with insignificant mobility in the lumbar spine, tilting of the pelvis backwards and extensor position in the joints in 22.5% and 10%, respectively; 3) moderate fixation of the spine with forward pelvic tilt and flexion in the joints in 32.5% and 30%, respectively.

Conclusions. The presence of moderate low back pain and associated myotonic syndrome in patients with lumbar osteochondrosis is accompanied by inconsistency in the activation of the muscles of the lumbopelvic region with a change in the motor stereotype.

For citation:

Kolesnichenko VA, Holka HH, Hresko IV, Burlaka VV, Vesnin VV, Vvedensky BP, Vvedensky DB. Alteration in motor control in patients with low back pain and myotonic syndrome of lumbar osteochondrosis. *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine.* 2025;33(1(52)):93–102. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-52-08>

ВСТУП

Поперековий біль (ПБ) є однією з найактуальніших медичних та соціально-економічних проблем суспільства. У 2021 році ПБ складав приблизно

INTRODUCTION

Low back pain (LBP) is one of the most urgent medical and socioeconomic problems in society. In 2021, LBP accounted for an estimated 628.8 million prevalent

628,8 млн поширених випадків, 266,9 млн нових випадків та 70,2 млн років життя з поправкою на інвалідність (Disability-Adjusted Life Years, DALYs) [1], що є дев'ятою провідною причиною DALYs у всьому світі [2], простежується глобальне збільшення кількості років, прожитих з інвалідністю (Years Lived with Disability, YLDs) через ПБ [3]. У Сполучених Штатах ПБ посідає перше місце серед 154 станів витрат на охорону здоров'я, на які в 2016 році було витрачено близько 134,5 млрд доларів США [4]. В Японії безробіття серед 1,04 млн японських чоловіків працездатного віку пов'язане з поперековим болем [5].

ПБ взаємопов'язаний з обмеженням рухової функції хребта, в першу чергу, при виконанні активних рухів – згинання та розгинання, які є невід'ємною частиною повсякденних побутових та виробничих навантажень [6]. В даний час більшість фахівців вважає, що порушення рухової функції хребта при ПБ є наслідком дисфункції м'язів попереково-тазової ділянки зі зміною рухового контролю [7, 8], що проявляється зміною послідовності включення м'язів із відтворенням некерованих рухів поперекових сегментів.

Існують різні гіпотези розвитку змін рухової регуляції м'язів попереково-тазової ділянки. Більшість із них пов'язана з двома основними теоріями, що передбачають: 1) зміна амплітуди та часу початку активації правого та лівого однойменних м'язів викликає порушення синхронності скорочення м'язів та руху хребтових сегментів з активацією механорецепторів та ноцицепторів та відчуттям ПБ, або 2) біль супроводжується міофіксацією [9]. Існує також біомеханічна теорія розвитку дисфункції м'язової системи внаслідок кумулятивних субтумних ушкоджень зв'язок хребта, фіброзного кільця міжхребцевого диска та капсул дуговідростчастих суглобів, розроблена Panjabi M.M. [10]. Згідно з цією теорією, проприоцептори пошкоджених елементів хребтових сегментів генерують спотворені сигнали, що призводить до порушення патернів м'язових відповідей [10].

У той же час є низка повідомлень, в яких не виявлено статистично достовірних відмінностей між результатами порівняльного обстеження попереково-тазового ритму у асимптомних волонтерів та пацієнтів з ПБ [11, 12]. Ці дані можуть вказувати на відсутність достовірного впливу ПБ на руховий контроль м'язів попереково-тазової ділянки при сагітальних рухах і передбачають наявність додаткових факторів, які здатні потенціювати зміну м'язової регуляції.

Мета роботи – провести порівняльну оцінку ортопедичного статусу та результатів клінічних тестів рухового контролю у асимптомних волонтерів та у пацієнтів з остеохондрозом поперекового відділу хребта з помірно вираженим больовим синдромом.

cases, 266.9 million new cases, and 70.2 million disability-adjusted life years (DALYs) [1], which is the ninth leading cause of DALYs worldwide [2], with a global increase in Years lived with disability (YLDs) due to LBP [3]. In the United States, LBP ranks first among 154 health care expenditure conditions, accounting for an estimated US\$ 134.5 billion in 2016 [4]. In Japan, unemployment among 1.04 million Japanese male workers is attributed to LBP [5].

LBP is interconnected with the limitation of the motor function of the spine, first of all, while performing active movements in the sagittal plane – flexion and extension – which are an integral part of everyday household and industrial loads [6]. Currently, the majority of specialists believe that a violation of the motor function of the spine in LBP is a consequence of the dysfunction of the muscles of the lumbar-pelvic region with an alteration in motor control [7, 8], which is manifested by a change in the sequence of muscle activation with the reproduction of uncontrollable movements of the lumbar segments.

There are various hypotheses for the development of changes in the motor control of the lumbar-pelvic region muscles. Most of them are associated with two main theories, which suggest: 1) the change in the amplitude and time of the activation onset of the right and left eponymous muscles causes a violation of the synchronicity of muscle contraction and movement of the vertebral segments with the activation of mechanoreceptors and nociceptors and the sensation of vertebral pain, or 2) pain is accompanied by myofixation of the vertebral segments [9]. There is also a biomechanical theory of the development of muscular system dysfunction due to cumulative sub-fatigue injuries of the vertebral ligaments, fibrous ring of the intervertebral disc and capsules of the facet joints, developed by Panjabi M.M. [10]. According to this theory, the proprioceptors of the damaged elements of the vertebral segments generate distorted signals, which lead to disruption of muscle response patterns [10].

At the same time, there are a number of reports that have not revealed statistically significant differences between the results of a comparative examination of the lumbar-pelvic rhythm in asymptomatic volunteers and patients with LBP [11, 12]. These data may indicate the absence of a reliable effect of LBP on the motor control of the muscles of the lumbar-pelvic region during sagittal movements and suggest the presence of additional factors that can potentiate changes in muscle regulation.

Objective – to conduct a comparative assessment of the orthopedic status and the results of clinical tests of motor control in asymptomatic volunteers and in patients with lumbar osteochondrosis with moderate pain syndrome.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

MATERIALS AND METHODS

Дизайн дослідження – ретроспективне контрольоване дослідження.

Матеріал дослідження – протоколи ортопедичного обстеження 30 асимптомних волонтерів віком 20–30 років (середній вік $(22,4 \pm 2,6)$ років) та 60 хворих 20–40 років ($(33,4 \pm 4,8)$ років) з остеохондрозом поперекового відділу хребта (ОПВХ) з помірним

The study design is a retrospective controlled study.

The material of the study was the protocols of orthopedic examination of 30 asymptomatic volunteers aged by 20–30 years (average age 22.4 ± 2.6 years) and 60 patients 20–40 years (33.4 ± 4.8 years) with osteochondrosis of the lumbar spine with moderate pain syndrome. All examined subjects were male. The group

больовим синдромом. Усі обстежені були чоловічої статі. Контрольна група асимптомних волонтерів складалася з 30 співробітників Комунального некомерційного підприємства «Міська лікарня швидкої та невідкладної медичної допомоги ім. проф. О.І. Мещанінова» Харківської міської ради (МЛШНМД), у яких в анамнезі не було епізодів поперекового болю. Основну групу склали хворі, які спостерігалися у МЛШНМД (n = 20) та у медичному центрі «Інтерсоно» у Львові (n = 40).

Критерії включення у дослідження: волонтери – відсутність скарг на біль у хребті чи суглобах, відсутність неврологічних захворювань; хворі – наявність ПБ тривалістю до 12 місяців, відсутність виражених міотонічних реакцій м'язів попереково-тазової ділянки зі значним обмеженням рухливості поперекового відділу хребта; відсутність відображеного (у нижню кінцівку) болю; відсутність неврологічних рухових розладів з парезами нижніх кінцівок. **Критеріями виключення з дослідження** для волонтерів та пацієнтів були переломи хребта та кісток нижніх кінцівок або оперативні втручання на хребті та нижніх кінцівках в анамнезі, наявність спондилолістезу.

Методи дослідження. Інтенсивність ПБ оцінювали за ВАШ (0 см – відсутність болю; 10 см – нестерпний біль). Рівень дисабілітації ODI визначали за опитувальником Oswestry Disability Questionnaire, версія 2.0 (0 балів – відсутність обмеження активності; 50 балів – повне обмеження активності).

При ортопедичному огляді визначали: тонус паравертебральних м'язів, рухливість поперекового відділу хребта за методом Шобера (у нормі при згинанні відстань між остистими відростками L1 і L5 хребців збільшується на 4 см), загальну рухливість хребта за допомогою тесту «палець-підлога» (у нормі при згинанні кінчик III пальця кисті торкається підлоги). Руховий контроль м'язів попереково-тазової ділянки оцінювали за результатами тестів, що імітують повсякденні рухи: 1) із положення стоячи виконати згинання та розгинання тулуба з максимально можливою амплітудою; 2) з положення стоячи сісти на стілець (тест «стояти-сісти»); 3) підвестися з положення сидячи на стільці (тест «сидіти-підвестися»). Рухи виконували з довільно обраною швидкістю. При виконанні тестів враховувалися амплітуда та напрямки поєднаних рухів поперекового відділу хребта, таза та кульшових суглобів, а також час проведення проби. Кожен з тестів виконувався 3 рази; результат тесту вважався позитивним, якщо його було проведено правильно не менше двох разів.

При статистичних дослідженнях використовували методи описової статистики. Відмінності між групами оцінювали за t-критерієм Стюдента з рівнем значущості $p < 0,05$. Статистичні дослідження було проведено з використанням SPSS V20.

Дизайн дослідження схвалено на засіданні Комісії з біоетики Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України (протокол № 7 від 21 січня 2021 р.). Дослідження проводилося відповідно до стандартів біоетики Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи для наукових і медичних досліджень, а також Конвенції Ради Європи про Права людини та біомедицину. Кожен учасник дослід-

of asymptomatic volunteers (control group) consisted of 20 employees of the Municipal non-profit enterprise «City Clinical Hospital of Emergency and Acute Medical Care named after Prof. O.I. Meshchaninov» (CCHEAMC) of the Kharkiv City Council, who had no episodes of low back pain in the history. The group of patients (main group) consisted of patients who were observed in CCHEAMC (n = 20) and in the medical center «Intersono» in Lviv (n = 40).

Study inclusion criteria: volunteers (control group) – no complaints of pain in the spine or joints, no neurological diseases; in patients (main group) – the presence of low back pain lasting up to 12 months, the absence of pronounced myotonic reactions of the lumbar-pelvic region muscles with a significant limitation of the lumbar spine mobility; the absence of referred (in the lower limb) pain; absence of neurological motor disorders with paresis of the lower extremities. **The exclusion criteria from the study** for volunteers and patients were fractures of the spine and bones of the lower extremities or surgeries on the spine and lower extremities in history, the presence of spondylolisthesis.

Research methods. The intensity of LBP was assessed using VAS (0 cm – no pain; 10 cm – unbearable pain). The level of ODI disability was determined using the Oswestry Disability Questionnaire, version 2.0 (0 points – no limitation of activity; 50 points – complete limitation of activity).

During the orthopedic examination, the following were determined: the tone of the paravertebral muscles, the mobility of the lumbar spine according to the Schober method (normally, when bending forward, the distance between the spinous processes of the L1 and L5 vertebrae increases by 4 cm), the total mobility of the spine using the «finger-floor» test (normally, when bending forward, the tip of the third finger of the hand touches the floor). Motor control of the muscles of the lumbar-pelvic region was evaluated based on the results of the tests that imitate everyday movements. The following tests were performed: 1) from a standing position to do flexion and extension of the trunk with the maximum possible amplitude; 2) from a standing position to sit on a chair (test «stand – to – sit»); 3) stand up from a sitting position on a chair (test «sit – to – stand»). The movements were performed at an arbitrary speed chosen by the subject until the onset of moderate pain. When performing the tests, the amplitudes and directions of the combined movements of the lumbar spine, pelvis and hip joints were taken into account, as well as the time of the test. Each of the tests was performed 3 times; the test result was considered as positive if it was performed correctly at least 2 times.

When statistical analyzing, the median was determined with a value of the standard deviation, t-test was evaluated by the method of Student. The level of significance was $p < 0.05$. Statistical studies were conducted using SPSS V20.

The study design was approved at the meeting of the Bioethics Commission of Kharkiv National Medical University (minutes № 7 dated January 21, 2021). The study was conducted in accordance with the bioethical standards of the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Scientific and Medical Research and the Council of Europe

ження надав письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.

Convention on Human Rights and Biomedicine. Each study participant provided written informed consent to participate in the study.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

RESULTS AND DISCUSSION

Результати оцінки інтенсивності поперекового болю за ВАШ, рівня дисабілітації ODI свідчили про наявність у пацієнтів помірного болю та помірного зниження активності відповідно. Отримані дані очікувано значуще перевищували аналогічні показники асимптомних волонтерів ($p < 0,05$). Відомості щодо тестування рухливості хребта (тест «палець-підлога») та обсягу рухів поперекових сегментів (тест Шобера) також очікувано виявили достовірне обмеження згинання ($p < 0,01$ та $p < 0,05$ відповідно) – табл. 1. Однією з причин значущого зниження рухливості хребта та його поперекового відділу може бути помірний гіпертонус паравертебральних м'язів, виявлений у всіх хворих основної групи.

The results of the assessment of the intensity of lumbar pain according to VAS, the level of disability ODI indicated the presence of moderate pain and moderate decrease in activity in patients, respectively. The obtained data were expectedly significantly higher than similar indicators of asymptomatic volunteers ($p < 0.05$). Information on testing the mobility of the spine (the «finger-floor» test) and the range of motion of the lumbar segments (the Schober test) also expectedly revealed a reliable limitation of flexion ($p < 0.01$ and $p < 0.05$, respectively) – Table 1. One of the reasons for a statistically significant decrease in the mobility of the lumbar spine and the entire spine may be moderate hypertonicity of the paravertebral muscles, which was detected in all patients of the main group.

Таблиця 1. Деякі статистичні показники ортопедичного статусу асимптомних волонтерів та пацієнтів з поперековим болем
Table 1. Some statistical indicators of the orthopedic status of asymptomatic volunteers and patients with low back pain

Ознака / Sign	Пацієнти/ Patients	Волонтери/ Volunteers
ВАШ, см / VAS, sm	4,6±1,1*	2,2±0,6
ODI, бали / ODI, points	23,5±3,8*	9,4±2,1
Тест Шобера, см / Schober test, sm	2,2±0,6*	4,2±0,8
Тест «палець – підлога», см / «Finger – floor» test, sm	24,4 ± 4,8**	5,2 ± 2,9

Примітка:

* $p < 0,05$;

** $p < 0,01$.

Note:

* $p < 0,05$;

** $p < 0,01$.

Результати виконання функціональних завдань, аналогічних до щоденних побутових навантажень, дозволили встановити зміни рухового стереотипу в усіх хворих. Для виконання згинання та розгинання тулуба з максимально можливою амплітудою з нейтрального положення стоячи пацієнти використовували кілька компенсаторних механізмів. Були зареєстровані:

– фіксація всіх відділів хребта (шийного, грудного та поперекового) зі сплюсненням поперекового лордозу, нахилом таза назад та гіперекстензією кульшових та колінних суглобів у 18 (45%) пацієнтів та у 1 (5%) волонтера (рис. 1, b);

– фіксація шийного та грудного відділів хребта з незначною рухливістю в поперековому відділі, нахилом таза дозад та розгинальною установкою у кульшових та колінних суглобах у 9 (22,5%) хворих та у 2 (10%) волонтерів (рис. 1, c);

– помірна фіксація всього хребетного стовпа з нахилом таза дореду та згинальною установкою в кульшових та колінних суглобах у 13 (32,5%) хворих та у 6 (30%) волонтерів (рис. 1, d).

При виконанні тестів «стояти-сісти» та «сидіти-підвестися» виявлено міофіксацію поперекового відділу хребта та обмеження рухів у грудному відділі хребта. Також у всіх пацієнтів відзначалася затримка рухів тулуба порівняно з початком рухів у кульшових суглобах. Отримані дані свідчать про зміну кінематики

The results of the fulfillment of functional tasks, similar to everyday household loads, made it possible to establish changes in the motor stereotype in all patients. To perform flexion and extension of the trunk with the maximum possible amplitude from a neutral standing position, the patients used several compensatory mechanisms. Were registered:

– fixation of all parts of the spine (cervical, thoracic and lumbar) with flattening of the lumbar lordosis, posterior tilt of the pelvis and hyperextension in the hip and knee joints in 18 (45%) patients and in 1 (5%) volunteer (Fig. 1, b);

– fixation of the cervical and thoracic spine with insignificant mobility in the lumbar spine, posterior inclination of the pelvis and extension position in the hip and knee joints in 9 (22.5%) patients and in 2 (10%) volunteers (Fig. 1, c);

– moderate fixation of the entire spinal column with anterior pelvic tilt and flexion position in the hip and knee joints in 13 (32.5%) patients and in 6 (30%) volunteers (Fig. 1, d).

While performing functional tasks «sit – to – stand» and «stand – to – sit», myofixation of the lumbar spine and limitation of movements in the thoracic spine were found. There was also a delay in trunk movements compared to the onset of movements in the hip joints in all patients. All tests simulating everyday movements were performed in slow motion. The findings indicate

поперекового відділу хребта, таза та кульшових суглобів. Іншими словами, рух суміжних сегментів не синергічний і відбувається із субоптимальною амплітудою та швидкістю.

the change in the kinematics of the lumbar spine, pelvis and hip joints. In other words, the movement of adjacent segments is not synergistic and occurs with suboptimal amplitude and speed.

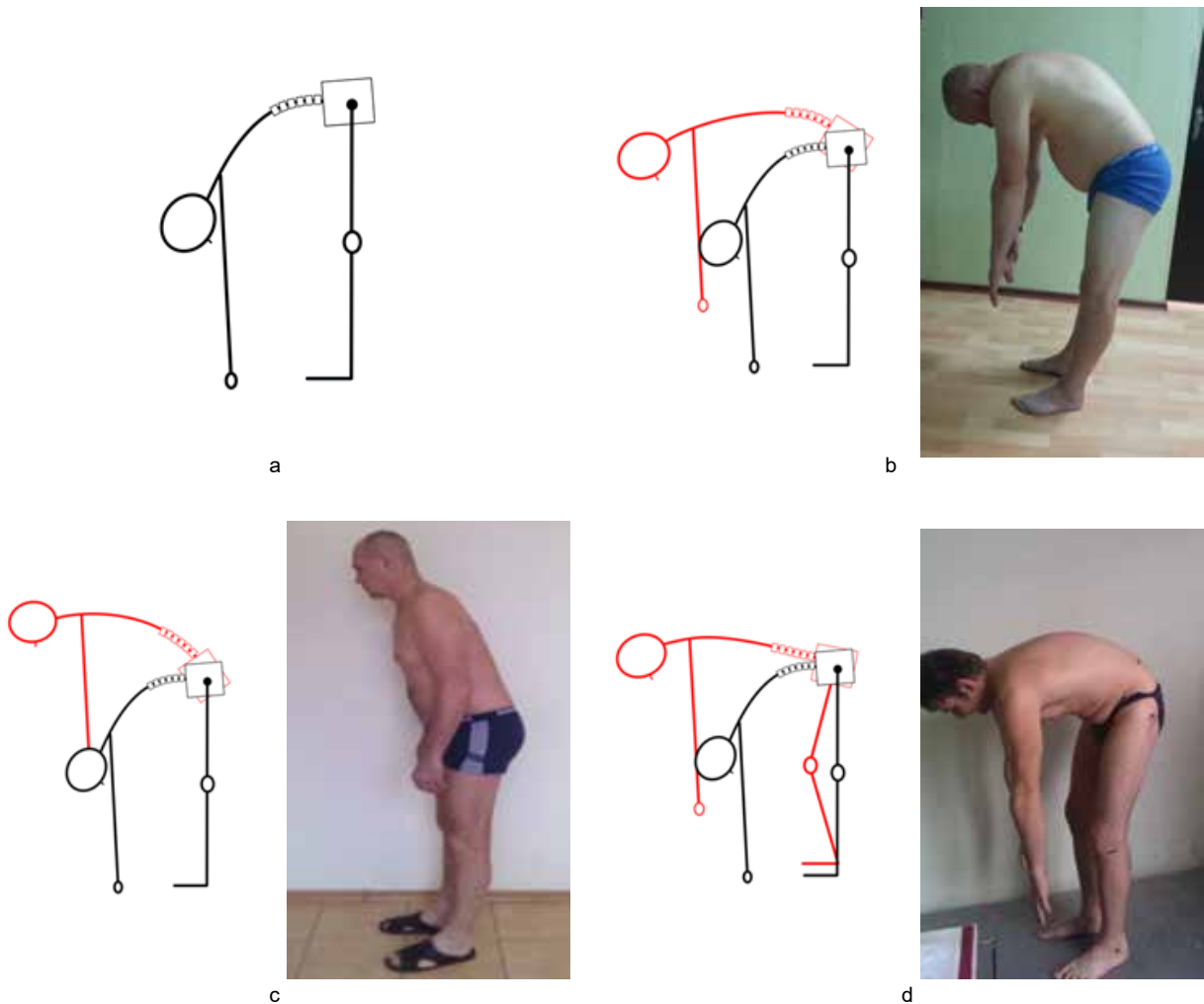


Рис. 1. Варіанти патологічних рухових патернів: а – норма;

- б – фіксація хребта зі сплюсненням поперекового лордозу, нахилом таза дозаду, перерозгинання в кульшовому та колінному суглобах;
- в – фіксація шийного та грудного відділів, незначна рухливість поперекового відділу, нахил таза дозаду та екстензійна установка в кульшовому та колінному суглобах;
- д – помірна фіксація хребетного стовпа з переднім нахилом таза та флексійною установкою в кульшовому та колінному суглобах

Fig. 1. Variants of pathological motor patterns: a – norm;

- b – fixation of the spine with flattening of the lumbar lordosis, backward tilt of the pelvis, hyperextension in the hip and knee joints;
- c – fixation of the cervical and thoracic parts, insignificant mobility of the lumbar part, tilting of the pelvis backwards and extension position in the hip and knee joints;
- d – moderate fixation of the spinal column with anterior tilt of the pelvis and flexion in the hip and knee joints

Згинання хребта є одним з найпоширеніших побутових та виробничих навантажень людини. У нормі при нахилі тулуба допереду з нейтрального положення стоячи з розігнутими колінними суглобами перші 50–60° руху відбуваються за рахунок згинання поперекових сегментів (розтягування м'яза-випрямляча хребта), подальший нахил тулуба вперед забезпечується ротацією таза допереду (розтягування великого сідничного м'яза) і згинанням кульшових суглобів (розтягування м'язів-розгиначів стегна) [12]. У зв'язку з гіпертонусом паравертебральних м'язів

Flexion of the spine is one of the most common household and industrial stresses of a person. Normally, when the trunk is tilted anteriorly from a standing position with the knee joint extended, approximately the first 50–60° movements occur due to flexion of the lumbar segments (stretching of the erector spinae muscle), further forward tilt of the trunk is provided by the anterior rotation of the pelvis (stretching the gluteus maximus muscle) and flexion hip joints (stretching of the hips extensor muscles) [12]. Due to the hypertonicity of the paravertebral muscles with myo-

(що виявлено у всіх хворих досліджуваної групи) та супутньою міофіксацією попереково-тазової ділянки змінюється взаємодія ланок кінематичного ланцюга поперекового відділу хребта – таз – кульшові суглоби, і це функціональне завдання (згинання хребта) виконується за рахунок активації м'язів у найменш енерговитратній для даного суб'єкта послідовності. Дана обставина може пояснити наявність різних варіантів змін стереотипу рухів [13], виявлених у нашому дослідженні. Можливо, ця обставина – виконання локомоцій у найбільш економічному режимі – є однією з причин реєстрації змінених патернів рухів у асимптомних волонтерів.

Слід зазначити, що описані в літературі результати порівняльних досліджень кінематики поперекового відділу хребта в контрольній групі волонтерів та груп хворих з ПБ свідчать про недостатню узгодженість даних. Як основна причина неоднорідності результатів таких досліджень розглядається використання різних методів та прийомів вимірювання рухів [14]. Серед причин, які можуть призвести до неоднорідних результатів, також розглядають різну інтенсивність і тривалість ПБ, недостатню вибірку порівнюваних груп [15].

fixation of the lumbar-pelvic region (what was found in all patients in the study group), the interaction of the links of the kinematic chain of the lumbar spine – the pelvis – the hip joints is disrupted, and this functional task is performed due to the activation of muscles in a sequence that is least energy-consuming for a given subject. This circumstance can explain the presence of various variants of changes in the motor stereotype [13], identified in our study. Perhaps this circumstance – performing locomotions in the most economical mode – is one of the reasons for the registration of altered movement patterns in asymptomatic volunteers.

It should be noted that the results of comparative studies of the kinematics of the lumbar spine in the control group of volunteers and in the group of patients with LBP pain presented in the literature indicate insufficient data consistency. The use of various methods and techniques for measuring movements is considered as the main reason for the heterogeneity of the results of such studies [14]. Among the reasons that can lead to heterogeneous results, the different intensity and duration of low back pain, insufficient sample of the compared groups are also considered [15].

ВИСНОВКИ

Наявність помірно вираженого больового та пов'язаного з ним міотонічного синдрому у хворих на остеохондроз поперекового відділу хребта супроводжується неузгодженістю активації м'язів попереково-тазової ділянки зі зміною рухового стереотипу.

CONCLUSIONS

The presence of moderate low back pain and associated myotonic syndrome in patients with lumbar osteochondrosis is accompanied by inconsistency in the activation of the muscles of the lumbopelvic region with a change in the motor stereotype.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Li Y., Zou C., Guo W., Han F., Fan T., Zang L., Huang G. Global burden of low back pain and its attributable risk factors from 1990 to 2021: a comprehensive analysis from the global burden of disease study 2021. *Frontiers in Public Health*, Section Aging and Public Health. 2024. Vol. 12. 1480779 p. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2024.1480779>
2. GBD 2021 Diseases and Injuries Collaborators. Global incidence, prevalence, years lived with disability (YLDs), disability-adjusted life-years (DALYs), and healthy life expectancy (HALE) for 371 diseases and injuries in 204 countries and territories and 811 subnational locations, 1990–2021: a systematic analysis for the global burden of disease study 2021. *Lancet*. 2024. Vol. 403. P. 2133–2161. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00757-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00757-8)
3. Chen S., Chen M., Wu X., Lin S., Tao C., Cao H., Shao Z., Xiao G. Global, regional and national burden of low back pain 1990–2019: a systematic analysis of the global burden of disease study 2019. *The Journal of Orthopaedic Translation*. 2022. Vol. 32. P. 49–58. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jot.2021.07.005>
4. Dieleman J.L., Cao J., Chapin A., Chen C., Li Z., Liu A. US health care spending by payer and health condition, 1996–2016. *Journal of the American Medical Association*. 2020. Vol. 323. P. 863–884. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.0734>
5. Tomioka K., Kitahara T., Shima M., Saeki K. Fraction and number of unemployed associated with self-reported low back pain: a nation-wide cross-sectional study in Japan. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021. Vol. 18. 760 p. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph182010760>
6. Arx M., Liechti M., Connolly L., Bangert C., Meier M.L., Schmid S. From Stoop to Squat: A Comprehensive Analysis of Lumbar Loading Among Different Lifting Styles. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. 2021. Vol. 9. 769117 p. DOI: <https://doi.org/10.3389/fbioe.2021.769117>

REFERENCES

1. Li Y., Zou C., Guo W., Han F., Fan T., Zang L., Huang G. Global burden of low back pain and its attributable risk factors from 1990 to 2021: a comprehensive analysis from the global burden of disease study 2021. *Frontiers in Public Health*. 2024;12:1480779. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2024.1480779>
2. GBD 2021 Diseases and Injuries Collaborators. Global incidence, prevalence, years lived with disability (YLDs), disability-adjusted life-years (DALYs), and healthy life expectancy (HALE) for 371 diseases and injuries in 204 countries and territories and 811 subnational locations, 1990–2021: a systematic analysis for the global burden of disease study 2021. *The Lancet*. 2024;403:2133–61. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00757-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00757-8)
3. Chen S., Chen M., Wu X., Lin S., Tao C., Cao H., Shao Z., Xiao G. Global, regional and national burden of low back pain 1990–2019: a systematic analysis of the global burden of disease study 2019. *The Journal of Orthopaedic Translation*. 2022;32:49–58. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jot.2021.07.005>
4. Dieleman J.L., Cao J., Chapin A., Chen C., Li Z., Liu A. US health care spending by payer and health condition, 1996–2016. *Journal of the American Medical Association*. 2020;323:863–84. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.0734>
5. Tomioka K., Kitahara T., Shima M., Saeki K. Fraction and number of unemployed associated with self-reported low back pain: a nation-wide cross-sectional study in Japan. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021;18:760. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph182010760>
6. Arx M., Liechti M., Connolly L., Bangert C., Meier M.L., Schmid S. From stoop to squat: a comprehensive analysis of lumbar loading among different lifting styles. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. 2021;9:769117. DOI: <https://doi.org/10.3389/fbioe.2021.769117>

7. Xi X., Zhang L., Yu H., Qin Y., Jia L., Tsai T-Y, Yu Y, Cheng L. Different Spatial Characteristic Changes in Lumbopelvic Kinematics Before and After Fatigue: Comparison Between People with and Without Low Back Pain. *Bioengineering*. 2025. Vol. 12 (3). 214 p. DOI: <https://doi.org/10.3390/bioengineering12030214>
8. Smith J.A., Stabbert H., Bagwell J.J., Teng H.L., Wade V., Lee S.P. Do people with low back pain walk differently? A systematic review and meta-analysis. *The Journal of Sport Health Science*. 2022. Vol. 11. P. 450–465. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jshs.2022.02.001>
9. Hodges P.W., Danneels L. Changes in Structure and Function of the Back Muscles in Low Back Pain: Different Time Points, Observations, and Mechanisms. *Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy*. 2019. Vol. 49 (6). P. 464–476. DOI: <https://doi.org/10.2519/jospt.2019.8827>
10. Panjabi M.M. A hypothesis of chronic back pain: Ligament subfailure injuries lead to muscle control dysfunction. *European Spine Journal*. 2006. Vol. 15 (5). P. 668–676. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00586-005-0925-3>
11. Sung W., Hicks G.E., Ebaugh D., Smith S.S., Stackhouse S., Wattananon P., Silfies S.P. Individuals With and Without Low Back Pain Use Different Motor Control Strategies to Achieve Spinal Stiffness During the Prone Instability Test. *Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy*. 2019. Vol. 12. P. 899–907. DOI: <https://doi.org/10.2519/jospt.2019.8577>
12. Quirk A., Trudel R.D., Hubley-Kozey C.L. Trunk Muscle Activation Patterns Differ Between Those With Low and High Back Extensor Strength During a Controlled Dynamic Task. *Frontiers in Sports and Active Living*. 2020. Vol. 1. 67 p. DOI: <https://doi.org/10.3389/fspor.2019.00067>
13. Yang N., An Q., Yamakawa H., Tamura Y., Yamashita A., Asama H. Muscle synergy structure using different strategies in human standing-up motion. *Advanced Robotics*. 2017. Vol. 31 (1–2). P. 40–54. DOI: <https://doi.org/10.1080/01691864.2016.1238781>
14. Apte A., Colac T.K., Aksay B. Range of Motion Assessment. *The Journal of Turkish Spinal Surgery*. 2023. Vol. 34 (3). P. 113–117. DOI: <https://doi.org/10.4274/jtss.galenos.2023.33042>
15. Papi E., Bull A.M.J., McGregor A.H. Is there evidence to use kinematic / kinetic measures clinically in low back pain patients? A systematic review. *Clinical Biomechanics*. 2018. Vol. 55. P. 53–64. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clinbiomech.2018.04.006>
7. Xi X., Zhang L., Yu H., Qin Y., Jia L., Tsai T-Y, Yu Y, Cheng L. Different spatial characteristic changes in lumbopelvic kinematics before and after fatigue: comparison between people with and without low back pain. *Bioengineering*. 2025;12(3):214. DOI: <https://doi.org/10.3390/bioengineering12030214>
8. Smith JA, Stabbert H, Bagwell JJ, Teng HL, Wade V, Lee SP. Do people with low back pain walk differently? A systematic review and meta-analysis. *The Journal of Sport and Health Science*. 2022;11:450–65. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jshs.2022.02.001>
9. Hodges PW, Danneels L. Changes in structure and function of the back muscles in low back pain: different time points, observations, and mechanisms. *Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy*. 2019;49(6):464–76. DOI: <https://doi.org/10.2519/jospt.2019.8827>
10. Panjabi MM. A hypothesis of chronic back pain: ligament subfailure injuries lead to muscle control dysfunction. *European Spine Journal*. 2006;15(5):668–76. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00586-005-0925-3>
11. Sung W, Hicks GE, Ebaugh D, Smith SS, Stackhouse S, Wattananon P, Silfies SP. Individuals with and without low back pain use different motor control strategies to achieve spinal stiffness during the prone instability test. *Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy*. 2019;12:899–907. DOI: <https://doi.org/10.2519/jospt.2019.8577>
12. Quirk A, Trudel RD, Hubley-Kozey CL. Trunk muscle activation patterns differ between those with low and high back extensor strength during a controlled dynamic task. *Frontiers in Sports and Active Living*. 2020;1:67. DOI: <https://doi.org/10.3389/fspor.2019.00067>
13. Yang N, An Q, Yamakawa H, Tamura Y, Yamashita A, Asama H. Muscle synergy structure using different strategies in human standing-up motion. *Advanced Robotics*. 2017;31(1–2):40–54. DOI: <https://doi.org/10.1080/01691864.2016.1238781>
14. Apte A, Colac TK, Aksay B. Range of motion assessment. *The Journal of Turkish Spinal Surgery*. 2023;34(3):113–7. DOI: <https://doi.org/10.4274/jtss.galenos.2023.33042>
15. Papi E, Bull AMJ, McGregor AH. Is there evidence to use kinematic /kinetic measures clinically in low back pain patients? A systematic review. *Clinical Biomechanics*. 2018;55:53–64. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clinbiomech.2018.04.006>

Перспективи подальших досліджень

Перспективним напрямком подальших досліджень являється порівняльна оцінка рентгеноанатомічних особливостей поперекових хребців у асимптомних волонтерів та пацієнтів з остеохондрозом поперекового відділу хребта з помірним больовим синдромом та порушеннями рухового контролю м'язів попереково-тазової ділянки.

Prospects for further research

A promising direction for further research is a comparative assessment of the X-ray anatomical features of the lumbar vertebrae in asymptomatic volunteers and patients with osteochondrosis of the lumbar spine with moderate pain syndrome and impaired motor control of the muscles of the lumbopelvic region.

Конфлікт інтересів

Автори рукопису свідомо засвідчують відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів щодо результатів цієї роботи з фармацевтичними компаніями, виробниками біомедичних пристроїв, іншими організаціями, чиї продукти, послуги, фінансова підтримка можуть бути пов'язані з предметом наданих матеріалів або які спонсорували проведені дослідження.

Conflict of interest

The authors of the manuscript consciously declare the absence of actual or potential conflict of interest regarding the results of this work with pharmaceutical companies, manufacturers of biomedical devices, other organizations whose products, services, financial support may be related to the subject of the provided materials or sponsored studies.

Інформація про фінансування

Фінансування видатками Державного бюджету України. Стаття є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри травматології та ортопедії Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України «Діагностика остеопорозу при інфекційних запальних захворюваннях опорно-рухового апарату», номер державної реєстрації: 01200U102453, термін виконання: 2021–2024 рр., керівник – завідувач кафедри, доктор медичних наук, професор Г.Г. Голка.

Funding information

Financing from State Budget expenditures. The article is a fragment of the planned research work of the Department of Traumatology and Orthopedics of the Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine «Diagnosis of osteoporosis in infectious inflammatory diseases of the musculoskeletal system», state registration number: 0120U102453, implementation period: 2021–2024, supervisor – head of the department, Doctor Medical sciences, Professor H.H. Holka.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Колесніченко Віра Анатоліївна – доктор медичних наук, старший науковий співробітник, професор кафедри хірургічних хвороб медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

e-mail: vira.a.kolesnichenko@karazin.ua

моб.: +38 (066) 141-89-91

Внесок автора: концепція та дизайн дослідження, аналіз та інтерпретація даних, підбір літературних джерел за темою роботи, остаточне затвердження статті.

Голка Григорій Григорович – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри травматології та ортопедії Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; просп. Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

e-mail: gr.golka@ukr.net

моб.: +38 (050) 400-95-76

Внесок автора: аналіз та інтерпретація даних, формулювання висновків, редагування статті, остаточне затвердження статті.

Гресько Ігор Володимирович – кандидат медичних наук, лікар ортопед-травматолог Приватного підприємства «Мережа медичних центрів "Родина"»; вул. Володимира Великого, буд. 34, м. Львів, Україна, 70053;

e-mail: gresko.i.v@gmail.com

моб.: +38 (097) 935-87-04

Внесок автора: збір даних, аналіз отриманих даних та їх статистична обробка, написання тексту статті.

Бурлака Віктор Володимирович – кандидат медичних наук, доцент кафедри травматології та ортопедії Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; просп. Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

e-mail: vv.burlaka@knmu.edu.ua

моб.: +38 (096) 926-42-49

Внесок автора: проведення експериментальних досліджень, аналіз отриманих даних та їх статистична обробка, написання тексту статті.

Веснін Володимир Вікторович – кандидат медичних наук, доцент кафедри травматології та ортопедії Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; просп. Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

e-mail: vesninagroup@gmail.com

моб.: +38 (050) 061-43-53

Внесок автора: проведення експериментальних досліджень, аналіз отриманих даних та їх статистична обробка, написання тексту статті.

Kolesnichenko Vira Anatoliivna – Doctor of Medical Sciences, Senior Scientific Specialist in Medicine, Professor of the Department of Surgical Diseases of the Medical Faculty of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;

e-mail: vira.a.kolesnichenko@karazin.ua

tel.: +38 (066) 141-89-91

Author's contribution: concept and design of the study, analysis and interpretation of data, selection of literary sources on the topic of the work, final approval of the article.

Holka Hrigorii Hrigorovich – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Traumatology and Orthopedics, Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 4 Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022;

e-mail: gr.golka@ukr.net

tel.: +38 (050) 400-95-76

Author's contribution: data analysis and interpretation, formulation of conclusions, editing of the article, final approval of the article.

Hresko Ihor Volodymyrovych – Candidate of Medical Sciences, Orthopedic Traumatologist of the Private Enterprise «Network of Medical Centers "Rodina"»; 74 Volodymyr Velykyi Str., Lviv, Ukraine, 79010;

e-mail: gresko.i.v@gmail.com

tel.: +38 (097) 935-87-04

Author's contribution: conducting experimental studies, analyzing the obtained data and their statistical processing, writing the text of the article.

Burlaka Viktor Volodymyrovych – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Traumatology and Orthopedics of the Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 4 Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022;

e-mail: vv.burlaka@knmu.edu.ua

tel.: +38 (096) 926-42-49

Author's contribution: conducting experimental studies, analyzing the obtained data and their statistical processing, writing the text of the article.

Vesnin Volodymyr Viktorovich – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Traumatology and Orthopedics of the Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 4 Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022;

e-mail: vesninagroup@gmail.com

tel.: +38 (050) 061-43-53

Author's contribution: conducting experimental studies, analyzing the obtained data and their statistical processing, writing the text of the article.

Введенський Борис Петрович – кандидат медичних наук, доцент кафедри хірургічних хвороб медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: ortopeddkb@gmail.com
моб.: +38 (067) 570-79-39

Внесок автора: підбір літературних джерел за темою роботи, збір даних, участь у проведенні тестових завдань.

Введенський Дмитро Борисович – кандидат медичних наук, асистент кафедри хірургічних хвороб медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: vvedenskyd@ukr.net
моб.: +38 (063) 875-44-09

Внесок автора: підбір літературних джерел за темою роботи, збір даних, участь у проведенні тестових завдань.

Vvedensky Boris Petrovich – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Surgical Diseases of the Medical Faculty of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: ortopeddkb@gmail.com
tel.: +38 (067) 570 7939

Author's contribution: selection of literary sources on the topic of the work, collection of data, participation in conducting test tasks.

Vvedensky Dmitro Borisovich – Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Surgical Diseases of the Medical Faculty of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: vvedenskyd@ukr.net
tel.: +38 (063) 875 4409

Author's contribution: selection of literary sources on the topic of the work, collection of data, participation in conducting test tasks.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
10.01.2025

Отримано після рецензування
Received after review
12.02.2025

Прийнято до друку
Accepted for printing
23.02.2025

Опубліковано
Published
28.02.2025

DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-52-09>
УДК: 615.



Формування міофасціального больового синдрому та його корекція у пацієнтів з головним болем напругу

Веснін А.В., <https://orcid.org/0009-0007-1281-2902>, e-mail: avvesnin.po21@knmu.edu.ua

Товажнянська О.Л., <https://orcid.org/0000-0002-7551-3818>, e-mail: ol.tovazhnianska@knmu.edu.ua

Харківський національний медичний університет
Міністерства охорони здоров'я України, Харків, Україна

Formation of myofascial pain syndrome and its correction in patients with tension headache

Vesnin A.V., <https://orcid.org/0009-0007-1281-2902>, e-mail: avvesnin.po21@knmu.edu.ua

Tovazhnianska O.L., <https://orcid.org/0000-0002-7551-3818>, e-mail: ol.tovazhnianska@knmu.edu.ua

Kharkiv National Medical University
of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

Ключові слова:

головний біль напругу, міофасціальна дисфункція, інтенсивність болю, остеопатична діагностика, остеопатичне лікування.

Для кореспонденції:

Веснін Артур Вікторович
Харківський національний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України, кафедра неврології; просп. Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: avvesnin.po21@knmu.edu.ua

© Веснін А.В., Товажнянська О.Л., 2025

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Головний біль напругу (ГБН) займає друге місце серед найпоширеніших захворювань у світі. Остеопатичне маніпулятивне лікування – це нефармакологічна, неінвазивна мануальна медицина, яку деякі вважають альтернативною медициною, включає широкий спектр терапевтичних мануальних технік для покращення фізіологічної функції та сприяння відновленню гомеостазу, зміненого будь-якою соматичною дисфункцією.

Мета роботи – вдосконалення алгоритму діагностики та лікування головного болю напругу з урахуванням стану м'язів тіла й обличчя та додаванням остеопатичного методу терапії.

Матеріали та методи. Обстежено та проліковано 96 пацієнтів (86 жінок та 10 чоловіків) віком $43,0 \pm 10,2$ роки (від 23 до 59 років). Діагноз встановлювався згідно з діагностичними критеріями ICHD-3. Пацієнтам була проведена остеопатична діагностика. Проводили остеопатичне лікування за розробленою авторською методикою, за допомогою м'яких мануальних технік та холистичного підходу. Статистичний аналіз полягав в оцінці зміни больового синдрому до та після остеопатичного лікування. Аналіз проводився за критерієм Мак-Немара та ефект розміру за Cohen's d.

Результати та їх обговорення. Лікування проводилось 1 раз на тиждень, від 3-х до 5-ти сеансів, тривалістю 40–50 хв. З одним пацієнтом проводилося 9 сеансів. Комплекс мав індивідуальний підхід, підбирався відповідно до знайдених при огляді соматичних дисфункцій, напруги м'язів та зміни функціональності. Пацієнтам при вираженому больовому синдромі було рекомендовано прийом знеболювальних (ібупрофен 400–600 мг на добу). По закінченню курсу процедур через тиждень пацієнти пройшли повторне обстеження, яке об'єктивувало покращення загального стану пацієнтів у вигляді зменшення частоти зустрічальності серед хворих міофасціальних больових синдромів у таких м'язах: верхні пучки трапецієподібних, підпотиличних, груднино-ключично-соскоподібних, драбинчастих, паравертебральних шиї та спини, малих грудних, піднімачах лопатки, ромбоподібних, квадратних попереку, жувальних та скроневих. А також зменшення інтенсивності ГБН. Середній рівень болю за ВАШ до лікування становив ($5,1 \pm 1,8$) бали. Після лікування відмічали значне зниження головного болю в середньому до ($2,3 \pm 1,8$) бали, ефективність запропонованого остеопатичного лікування підтверджено високим коефіцієнтом d Cohen = 1,55.

Висновки. При діагностиці ГБН потрібно звертати увагу на стан скелетно-м'язової системи, наявності міофасціальної больової дисфункції. В дослідженні частіше міофасціальні дисфункції виявлялися в трапецієподібних, підпотиличних та жувальних м'язах. Розроблений протокол індивідуальної остеопатичної корекції зосереджений на корекції соматичних дисфункцій із застосуванням артикуляційних технік суглобів та лопаток; відновлення рухливості крижу, врівноваженні глибинних фасцій шиї, усунення соматичних дисфункцій в шийному відділі хребта та краніоцервікальному переході, кінетичних дисфункцій в кістках черепа та скронево-нижньощелепному суглобі (СНЩС), із застосуванням повздовжніх шовних технік черепа, міофасціального релізу м'язів шиї, грудної клітки, жувальних, скроневих, крилоподібних та мимічних м'язів є ефективним для лікування ГБН.

Для цитування:

Веснін А.В., Товажнянська О.Л. Формування міофасціального больового синдрому та його корекція у пацієнтів з головним болем напруги. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина*. 2025. Т. 33. № 1(52). С. 103–113. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-52-09>

Key words:

tension headache, myofascial dysfunction, pain intensity, osteopathic diagnosis, osteopathic treatment.

For correspondence:

Vesnin Artur Viktorovich
Kharkiv National Medical University of the
Ministry of Health of Ukraine, Department
of Neurology;
4 Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: avvesnin.po21@knmu.edu.ua

© Vesnin A.V., Tovazhnianska O.L., 2025

ABSTRACT

Background. Tension headache (TH) is recognized as the second most prevalent medical condition globally. Osteopathic manipulative treatment is a non-pharmacological, non-invasive manual medicine, considered by some to be alternative medicine, that includes a wide range of therapeutic manual techniques to improve physiological function and promote the restoration of homeostasis altered by any somatic dysfunction.

Purpose – to improve the algorithm for diagnosing and treating tension-type headache, taking into account the condition of the muscles of the body and face and adding an osteopathic method of therapy.

Materials and Methods. The study involved examination and treatment of 96 patients (86 women and 10 men) aged 43.0 ± 10.2 years (range 23 to 59 years). The diagnosis was established according to the diagnostic criteria of ICHD-3. The patients underwent osteopathic diagnostics. Osteopathic treatment was performed according to the author's developed methodology, using gentle manual techniques and a holistic approach. Statistical analysis consisted of assessing the change in pain syndrome before and after osteopathic treatment. The analysis was performed using the McNemar criterion and the effect size according to Cohen's d.

Results. Treatment was carried out once a week, from 3 to 5 sessions, lasting 40–50 minutes. One patient underwent 9 sessions. The complex was tailored individually, chosen based on identified somatic dysfunctions, muscle tension, and functional changes observed during the examination. Patients with severe pain syndrome were recommended to take painkillers (ibuprofen 400–600 mg per day). A week after completing the procedures, patients underwent a follow-up examination. The results indicated an improvement in their general condition, evidenced by a reduction in the frequency of myofascial pain syndromes in several muscles: upper bundles of the trapezius, suboccipital, sternocleidomastoid, scalene, paravertebral muscles of the neck and back, pectoralis minor, levator scapulae, rhomboid, quadratus lumborum, masticatory, and temporal muscles, as well as a decrease in the intensity of TH. The average level of pain according to VAS before treatment was (5.1 ± 1.8) points. After treatment, a significant decrease in headache was noted on average to (2.3 ± 1.8) points, the effectiveness of the proposed osteopathic treatment was confirmed by a high coefficient of Cohen's $d = 1.55$.

Conclusions. When diagnosing TH, attention should be paid to the state of the musculoskeletal system, the presence of myofascial pain dysfunction. In the study, myofascial dysfunctions were most often detected in the trapezius, suboccipital and masticatory muscles. The developed protocol for individual osteopathic correction focuses on addressing somatic dysfunctions through various techniques. These include joint and scapula articulation, sacrum mobility restoration, deep fascia balancing in the neck, cervical spine adjustments, craniocervical junction corrections, skull and TMJ kinetic dysfunctions using longitudinal suture techniques, and myofascial release of muscles in the neck, chest, and face. This approach is effective for treating TH.

For citation:

Vesnin AV, Tovazhnianska OL. Formation of myofascial pain syndrome and its correction in patients with tension headache. *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine*. 2025;33(1(52)):103–113. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-52-09>

ВСТУП

Головний біль напруги (ГБН) відноситься до найпоширеніших видів неврологічних розладів та займає першу сходинку за розповсюдженістю серед первинних головних болів за даними Всесвітньої Організації Охорони Здоров'я (ВООЗ) [1, 2]. Статистика ВООЗ стверджує, що половина дорослого населення Землі хоча б щорічно стикається з епізодом головного болю, а 15,8% дорослих людей на планеті щодня відчувають головний біль [3].

INTRODUCTION

Tension headache is one of the most common types of neurological disorders and ranks first in terms of prevalence among primary headaches according to the World Health Organization [1, 2]. WHO statistics state that half of the adult population of the world experiences a headache episode at least annually, and 15.8% of adults on the planet experience a headache daily [3].

Despite numerous studies, all the causes of TH have not been fully understood [2, 4]. Tension headaches

Незважаючи на численні дослідження всі причини виникнення ГБН до кінця не вивчено [2, 4]. Підґрунтям головного болю напруги вважаються генетична схильність, спосіб життя та безконтрольний прийом знеболювальних препаратів. Генетично у людей з таким видом головного болю існують нейрохімічні особливості в системі больового аналізатора мозку. При цьому нейрони переважуються й поступово втрачають здатність до відновлення достану спокою. Спосіб життя з порушенням умов відновлення або підвищеною витратою енергії сприяє виявленню цієї генетичної схильності. Внаслідок надмірного прийому знеболювальних знижуються можливості організму самому боротися з болем. Серед причин виникнення ГБН відзначають емоційну напругу (хвилювання, переляк, стрес, тривога тощо) та фізичну напругу (знаходження у незручній позі під час підняття тяжкості, роботи або сну, що призводить до надмірного навантаження на м'язи шиї, плечей, скальпу). Окремі категорії пацієнтів відзначають появу головних болів при зміні погоди, в спекотну погоду, при знаходженні в задушливому приміщенні.

Згідно з Міжнародною класифікацією головного болю 3-го перегляду (ICHD-3) [5] ГБН є первинним головним болем та може бути епізодичним (менше 15 днів в місяць), ним страждають більше 70% людей, і хронічним (більш ніж 15 днів кожен місяць протягом 6 місяців, що спостерігається у 1–3% дорослих людей) [4]. Починається ГБН часто в підлітковому віці, частіше серед жінок. З'являється у тих, хто за видом діяльності має тривалу м'язову напругу (вимушена поза під час роботи за комп'ютером, водіння автомобіля, незручне положення під час сну, порушення біомеханіки тіла) або постійно отримує психоемоційне навантаження (стрес) [6, 7]. Більшість пацієнтів з такими головними болями вказують на стрес, відчуття голоду, незручне положення тіла під час сидіння та надмірне зорове навантаження або мають недосипання як причину виникнення головного болю. Цей тип головного болю описується як стискаючий біль, подібний до болю від тугого обідку навколо голови, який іноді може поширюватись на шию або розпочинається з шиї. Тривалість такого болю може бути від півгодини до тижня, середня тривалість нападу – 4–6 годин.

Діагностика ГБН, як первинного виду головного болю, є суто клінічною, й базується на ретельному вивченні скарг пацієнта, анамнезу з визначенням причин та тригерних факторів розвитку болю голови, дослідженні соматичного та неврологічного статусу для виключення вторинного характеру ГБН.

Але, незважаючи на простий алгоритм діагностики, патологія часто своєчасно не діагностується і не лікується повністю. За цих обставин біль повертається, тоді пацієнти припиняють звертатись до лікарів. В такому випадку ми отримуємо пацієнтів, які хронічно живуть з наростаючим головним болем напруги, який переростає в депресію, тривожність, знижує працездатність. Відповідно нашаровується великий комплекс порушень функціональності організму, які важко діагностуються і не мають схеми лікування, відповідно зростає недовіра до медицини та лікарів.

are believed to originate from a combination of genetic predisposition, lifestyle factors, and the unmanaged use of analgesics. Genetically, people with this type of headache have neurochemical features in the pain analyzer system of the brain. In this case, neurons are overloaded and gradually lose their ability to restore to a state of rest. A lifestyle with impaired recovery conditions or increased energy expenditure contributes to the detection of this genetic predisposition. Excessive use of painkillers can impair the body's natural pain-fighting abilities. The causes of TH include emotional tension (excitement, fear, stress, anxiety, etc.) and physical tension (being in an uncomfortable position while lifting weights, working or sleeping, which leads to excessive strain on the muscles of the neck, shoulders, scalp). Some patients report headaches with weather changes, in hot weather, or in stuffy rooms.

According to the International Classification of Headache Disorders, 3rd revision (ICHD-3) [5], TH is a primary headache and can be episodic (less than 15 days per month), which affects more than 70% of people, and chronic (more than 15 days per month for 6 months, which is observed in 1–3% of adults) [4]. TH often begins in adolescence, more often among women. It occurs in individuals who experience prolonged muscle tension due to their occupation (such as maintaining a forced posture while working at a computer, driving a car, sleeping in an uncomfortable position, or impaired body biomechanics) or those who are consistently under psychoemotional load (stress). Most patients with such headaches indicate stress, hunger, uncomfortable body position while sitting and excessive visual load or lack of sleep as the cause of the headache. This type of headache is described as a squeezing pain, similar to the pain of a tight rim around the head, which can sometimes spread to the neck or start from the neck. The duration of such pain can be from half an hour to a week, the average duration of the attack is 4–6 hours.

Diagnosis of TH, as a primary type of headache, is purely clinical and is based on a careful study of the patient's presentation, history taking with determination of the causes and trigger factors for the development of headache, examination of somatic and neurological status to exclude the secondary nature of TH.

But, despite the simple diagnostic algorithm, the impairment is often not diagnosed in a timely manner and is not fully treated. Under these circumstances, the pain returns, then patients stop seeing doctors. In this case, patients experience persistent tension headaches, which may lead to depression, anxiety, and decreased work capacity. Accordingly, a large complex of functional disorders of the body is accumulating, which are difficult to diagnose and have no treatment regimen, and accordingly, distrust in medicine and doctors is growing.

Therefore, the topic of enhancing the algorithm for diagnosing TH is gaining importance. An important component of this algorithm is the assessment of the condition of the muscles of the head, neck and upper shoulder region both to determine their tension due to TH and to assess muscle tension as the cause of the headache itself. After all, it is the impact on the muscular

Саме тому, актуальності набуває питання подальшого удосконалення алгоритму діагностики ГБН. Важливою складовою цього алгоритму є оцінка стану м'язів голови, шиї та верхнього плечового регіону як для визначення їх напруження внаслідок ГБН, так і для оцінки напруження м'язів як причини виникнення самого болю голови. Адже саме вплив на м'язову систему може бути важливим фактором, який допоможе ефективно позбутися ГБН, суттєво поліпшити стан пацієнта та якість його життя.

Мета роботи – вдосконалення алгоритму діагностики та лікування головного болю напруги з урахуванням стану м'язів тіла й обличчя та додаванням остеопатичного методу терапії.

system that can be an important factor that will help effectively manage TH, significantly improve the patient's condition and quality of life.

Objective – to improve the algorithm for diagnosing and treating tension headaches, taking into account the condition of the muscles of the body and face and adding an osteopathic method of therapy.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

MATERIALS AND METHODS

Клінічне проспективне дослідження проведено на базі університетської клініки Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України, кафедри неврології. Було обстежено та проліковано 96 пацієнтів, 86 жінок (89,6%) та 10 чоловіків (10,4%), з головним болем напруги, середній вік становив ($43,0 \pm 10,2$) роки (від 23 до 59 років). Діагноз встановлювався згідно з діагностичними критеріями ICHD-3 [5]. Для діагностики виду головного болю та супутніх ознак ретельно вивчалися скарги пацієнтів, анамнез захворювання, проводили обстеження стану скелетно-м'язової системи, фізикальний та неврологічний огляд. Інтенсивність головного болю визначалася за допомогою візуально-аналогової шкали (ВАШ) [8]. Всім обстеженим пацієнтам була проведена остеопатична діагностика, яка включала огляд та пальпацію тканин на наявність міофасціальної дисфункції, обмеження рухливості, асиметрії тіла, тощо. Міофасціальна дисфункція визначалася за великими (наявність регіонального болю, «тугого» тяжа в м'язі та підвищеної чутливості під час пальпування; характерного патерну відображеного болю або чутливих розладів (парестезій), наявність обмеження обсягу рухів) та малими критеріями (наявність болю чи чутливих розладів, виникнення локального скорочення під час пальпації тригерних точок, а також зменшення болю при розтягненні м'яза або при ін'єкції у тригерну точку) [9, 10]. Пацієнти, які увійшли до дослідженої групи, не мали соматичних захворювань, які могли б загостритися або прогресувати у ході дослідження.

Всім пацієнтам проводили остеопатичне лікування за розробленою авторською методикою, за допомогою м'яких мануальних технік та холістичного підходу, який дозволяє знайти причину соматичних проблем та вирішити їх. Протягом лікування хворим було запропоновано вести щоденник головного болю для оцінки динаміки болю голови.

На проведення наукового дослідження було отримано дозвіл від експертної комісії з питань етики та біоетики Харківського національного медичного університету (протокол № 8 від 6 жовтня 2021 р.). Дослідження проводилось з дотриманням прав людини відповідно до чинного в Україні законодавства та Гельсінської декларації «Етичні принципи медичних

A clinical prospective study was conducted at the University Clinic of the Department of Neurology of Kharkiv National Medical University of the Ministry Health of Ukraine. The study involved examination and treatment of 96 patients, 86 women (89.6%) and 10 men (10.4%), with tension headaches, the average age was (43.0 ± 10.2) years (from 23 to 59 years). The diagnosis was made according to the ICHD-3 diagnostic criteria [5]. To diagnose the type of headache and associated symptoms, the patients' presentation, medical history, findings of musculoskeletal, physical and neurological examination were carefully studied. The intensity of the headache was determined using the visual analogue scale (VAS) [8]. All patients were subjected to a thorough osteopathic assessment, which encompassed both examination and palpation of tissues to identify myofascial dysfunction, mobility restrictions, body asymmetry, and other related conditions. Myofascial dysfunction was defined by major (presence of regional pain, «tight» muscle string, and increased sensitivity during palpation; characteristic pattern of reflected pain or sensory disorders (paresthesias), presence of limitation of the volume of movements) and minor criteria (presence of pain or sensory disorders, local contraction during palpation of trigger points, as well as reduction of pain during muscle stretching or injection into the trigger point) [9, 10]. Patients included in the studied group did not have somatic diseases that could worsen or progress during the study.

All patients underwent osteopathic treatment according to the author's developed methodology, using soft manual techniques and a holistic approach, which allows finding the cause of somatic problems and solving them. During treatment, patients were asked to keep a headache diary to assess the time course of headache.

Permission to conduct a scientific study was obtained from the Expert Committee on Ethics and Bioethics of Kharkiv National Medical University (protocol № 8 of October 6, 2021). The study was conducted with respect for human rights in accordance with the current legislation in Ukraine and the Declaration of Helsinki «Ethical Principles of Medical Research Involving Human Subjects». All patients signed informed voluntary consent to participate in the study.

The data were processed statistically. The number of patients with myofascial pain is presented in relative (%)

досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження». Усі хворі надали інформовану добровільну згоду для участі у дослідженні.

Дані оброблені статистично. Кількість пацієнтів із міофасціальним болем представлена у відносних (%) та абсолютних значеннях. Для оцінки змін ознак міофасціального болю застосовували критерій Мак-Немара (χ^2 , p), який дозволяє визначити чи є статистично значущі зміни у парних вибірках з бінарними відповідями (так/ні) і дає можливість оцінити ефективність втручання до та після його застосування. Результати вважали статистично значущими при $p < 0,05$. Для оцінки практичної значущості отриманих результатів було розраховано ефект розміру за Cohen's d , який визначає ступінь зміни рівня головного болю за періодами спостереження. Статистичний аналіз проводили з використанням MS Excel.

and absolute values. To assess changes in myofascial pain symptoms, the McNemar test (χ^2 , p) was used, which allows us to determine whether there are statistically significant changes in paired samples with binary answers (yes/no) and allows us to assess the effectiveness of the intervention before and after its application. The results were considered statistically significant at $p < 0.05$. To assess the practical significance of the results, the effect size was calculated using Cohen's d , which determines the degree of change in the level of headache over the observation periods. Statistical analysis was performed using MS Excel.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

RESULTS AND DISCUSSION

Аналізуючи скарги пацієнтів, було виявлено, що біль голови в переважній більшості випадків характеризувався як стискаючий або тиснучий, у деяких випадках біль був пульсуючий (у 11 пацієнтів, 11,5%), глибокий (у 13 пацієнтів, 13,5%), ниючий (у 24 обстежених, 25%), свердлувальний (у 4 пацієнтів, 4,2%), пекучий (у 3 обстежених, 3,1%), стріляючий (у 1 пацієнта, 1,0%). Хронічний варіант головного болю напруги (більше 15 днів на місяць) мали 45 обстежених пацієнтів (46,9%), у 51 (43,1%) пацієнта головний біль мав епізодичний перебіг (до 15 днів на місяць). Середній рівень болю за ВАШ до лікування становив ($5,1 \pm 1,8$) бали.

Всім пацієнтам з ГБН було проведено остеопатичне лікування за допомогою м'яких мануальних технік та холістичного підходу. Лікування проводилося за протоколом остеопатичної корекції, який розроблявся індивідуально для пацієнтів з урахуванням скарг та результатів остеопатичної діагностики на кафедрі неврології Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України.

Протокол остеопатичної корекції індивідуально зосереджувався на виправленні соматичних дисфункцій із застосуванням артикуляційних технік суглобів (гомілковостопні, колінні, кульшові, плечові) та лопаток; відновлення рухливості крижу в крижово-клубових суглобах та з L5; усунення соматичних дисфункцій в тазовій, груднинночеревній діафрагмах, верхній грудній апертурі; остеопатична корекція соматичних дисфункцій внутрішніх органів; міофасціальний реліз шиї, грудної клітки (особливо напружених та больових м'язів під час тестування, знайдених МТТ); врівноваження глибоких фасцій шиї; усунення соматичних дисфункцій в шийному відділі хребта та краніоцервікальному переході; усунення кінетичних дисфункцій в кістках черепа та СНЩС; повздовжні шовні техніки черепа; робота з твердою мозковою оболонкою; дренаж венозних синусів; міофасціальний реліз жувальних, скроневих, крилоподібних, мимічних м'язів.

Остеопатичне лікування проводилось 1 раз на тиждень, від 3-х до 5-ти сеансів, тривалістю 40–50 хв.

Assessment of the patients' presentation showed that in the vast majority of cases the headache was characterized as squeezing or pressing, in some cases the pain was pulsating (in 11 patients, 11.5%), deep (in 13 patients, 13.5%), aching (in 24 examined, 25%), drilling (in 4 patients, 4.2%), burning (in 3 examined, 3.1%), shooting (in 1 patient, 1.0%). Chronic tension headache (more than 15 days per month) was experienced by 45 examined patients (46.9%), in 51 (43.1%) patients the headache had an episodic course (up to 15 days per month). The average level of pain according to VAS before treatment was (5.1 ± 1.8) points.

All patients with TH underwent osteopathic treatment using gentle manual techniques and a holistic approach. The treatment was carried out according to the osteopathic correction protocol, which was developed individually for patients taking into account presentation and results of osteopathic diagnostics at the Department of Neurology of Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine.

The osteopathic correction protocol individually focused on the correction of somatic dysfunctions using articulation techniques of the joints (ankle, knee, hip, shoulder) and scapula; restoration of sacral mobility in the sacroiliac joints and with L5; elimination of somatic dysfunctions in the pelvic, thoracoabdominal diaphragms, upper thoracic aperture; osteopathic correction of somatic dysfunctions of internal organs; myofascial release of the neck, chest (especially tense and painful muscles during testing, found by MTT); balancing of the deep fascia of the neck; elimination of somatic dysfunctions in the cervical spine and cranio-cervical junction; elimination of kinetic dysfunctions in the bones of the skull and TMJ; longitudinal suture techniques of the skull; work with the dura mater; drainage of venous sinuses; myofascial release of the masticatory, temporal, pterygoid, and facial muscles.

Osteopathic treatment was carried out once a week, from 3 to 5 sessions, lasting 40–50 minutes. One patient underwent 9 sessions. The complex had an individual approach, was selected according to the somatic

З одним пацієнтом проводилося 9 сеансів. Комплекс мав індивідуальний підхід, підбирався відповідно до знайдених при огляді соматичних дисфункцій, напруги м'язів та зміни функціональності.

Пацієнтам при вираженому больовому синдромі було рекомендовано прийом знеболюючих (ібупрофен 400–600 мг за добу).

По закінченню курсу процедур через тиждень пацієнти пройшли повторне обстеження, що дозволило простежити динаміку болю голови та виявлених соматичних дисфункцій.

Отримані дані свідчили, що у м'язах грудного пояса та лопатки (табл. 1), до лікування у всіх пацієнтів (100%) був наявний больовий синдром у верхньому пучку трапецієподібного м'яза з обох боків. Після лікування залишковий біль в цьому м'язі залишався лише у 39 пацієнтів (40,6%), проте він був зменшений за інтенсивністю.

dysfunctions, muscle tension and changes in functionality found during the examination.

Patients with severe pain were recommended to take painkillers (ibuprofen 400–600 mg per day).

After completing the procedures, patients were re-examined a week later. This enabled monitoring of headache dynamics and identification of somatic dysfunctions.

The data obtained showed that in the muscles of the pectoral girdle and scapula (Table 1), before treatment, all patients (100%) had pain syndrome in the upper bundle of the trapezius muscle on both sides. After treatment, residual pain in this muscle remained in only 39 patients (40.6%), but it was reduced in intensity.

Таблиця 1. Наявність міофасціального больового синдрому у м'язах грудного пояса та лопатки до та після лікування
Table 1. Presence of myofascial pain syndrome in the muscles of the pectoral girdle and scapula before and after treatment

Міофасціальні тригерні точки (активні та латентні) Myofascial trigger points (active and latent)		Больовий синдром / Pain syndrome					
		Справа / On the right			Зліва / On the left		
		До Before	Після After	Тест Мак-Немара McNemar test (χ^2 , p)	До Before	Після After	Тест Мак-Немара McNemar test (χ^2 , p)
Pars cervicalis trapezii Верхній пучок трапецієподібного м'яза Upper bundle of the trapezius muscle	n (%)	96 (100)	39 (40,6)	$\chi^2 = 55,018$ p < 0,001	96 (100)	39 (40,6)	$\chi^2 = 55,018$ p < 0,001
M. elevator scapulae Піднімач лопатки Levator scapulae muscle	n (%)	78 (81,3)	7 (7,3)	$\chi^2 = 69,014$ p < 0,001	78 (81,3)	14 (14,6)	$\chi^2 = 62,016$ p < 0,001
M. pectoralis minor Малий грудний м'яз Pectoralis minor muscle	n (%)	83 (86,5)	7 (7,3)	$\chi^2 = 74,013$ p < 0,001	80 (83,3)	18 (18,8)	$\chi^2 = 60,016$ p < 0,001

Біль при пальпації тригерних точок м'язів-піднімачів лопатки до лікування діагностували у 78 (81,3%) пацієнтів з обох боків, а після лікування відчуття болю збереглися у 7 (7,3%) пацієнтів зліва і у 14 (14,6%) – справа. Подібне зниження больового синдрому відбулося і при пальпації малого грудного м'яза – до лікування 83 (86,5%) відмічали біль зліва і 80 (83,3%) справа, зменшення болю відбулося у 76 пацієнтів (залишився біль у 7 (7,3%)) зліва, з правого боку біль не зник у 18 (18,8%) пацієнтів. Для всіх м'язів грудного поясу та лопатки було визначено значущу зміну в частоті зустрічальності серед обстежених хворих (p < 0,001).

Аналіз спостереження міофасціального больового синдрому в м'язах шиї та основи черепа до та після лікування (табл. 2) показав значне покращення стану у пацієнтів після проведення остеопатичної корекції.

Так, до лікування у всіх 96 (100%) пацієнтів були больові симптоми у підпотиличних м'язах, які після лікування залишилися у 11 (11,5%) обстежених.

Міофасціальний біль в паравертебральних м'язах до лікування спостерігали у 87 (90,6%) пацієнтів зліва і 83 (86,5%) – справа, після лікування біль залишився у 21 (21,9%) хворого зліва і 18 (18,8%) справа. Зменшення кількості скарг на біль статистично значуще (p < 0,001).

Pain during palpation of the trigger points of the levator scapula muscles was diagnosed in 78 (81.3%) patients on both sides before treatment, and after treatment, pain persisted in 7 (7.3%) patients on the left and in 14 (14.6%) on the right. A similar decrease in pain syndrome occurred during palpation of the pectoralis minor muscle – before treatment, 83 (86.5%) noted pain on the left and 80 (83.3%) on the right, pain decreased in 76 patients (pain remained in 7 (7.3%)) on the left, and on the right side, pain did not disappear in 18 (18.8%) patients. A significant change in the frequency of occurrence for all muscles of the pectoral girdle and scapula was observed among the examined patients (p < 0.001).

Analysis of the observation of myofascial pain syndrome in the muscles of the neck and skull base before and after treatment (Table 2) showed a significant improvement in the condition of patients after osteopathic correction.

Thus, before treatment, all 96 (100%) patients had pain symptoms in the suboccipital muscles, which remained after treatment in 11 (11.5%) of the examined.

Myofascial pain in the paravertebral muscles before treatment was observed in 87 (90.6%) patients on the left and 83 (86.5%) on the right, after treatment, pain remained in 21 (21.9%) patients on the left and 18 (18.8%) on the right. The decrease in the number of complaints about pain is statistically significant (p < 0.001).

Таблиця 2. Наявність міофасціального больового синдрому у м'язах шиї та основи черепа до та після лікування
Table 2. Presence of myofascial pain syndrome in the muscles of the neck and skull base before and after treatment

Міофасціальні тригерні точки (активні та латентні) Myofascial trigger points (active and latent)		Больовий синдром / Pain syndrome					
		Справа / On the right			Зліва / On the left		
		До Before	Після After	Тест Мак-Немара McNemar test (χ^2 , p)	До Before	Після After	Тест Мак-Немара McNemar test (χ^2 , p)
M. suboccipitales Підпотиличні Suboccipital muscles	n (%)	96 (100)	11 (11,5)	$\chi^2 = 83,012$ p<0,001	96 (100)	11 (11,5)	$\chi^2 = 83,012$ p<0,001
M. paravertebrales cervicis Паравертебральні м'язи шиї Paravertebral cervical muscles	n (%)	87 (90,6)	21 (21,9)	$\chi^2 = 64,015$ p<0,001	83 (86,5)	18 (18,8)	$\chi^2 = 63,015$ p<0,001
M. scaleni Драбинчасті/ Scalene muscles	n (%)	77 (80,2)	18 (18,8)	$\chi^2 = 57,017$ p<0,001	72 (75,0)	21 (21,9)	$\chi^2 = 49,020$ p<0,001
M. sternocleidomastoideus Груднино-ключично-соскоподібний/ Sternoclavicular-mastoid muscle	n (%)	73 (76,0)	7 (7,3)	$\chi^2 = 64,015$ p<0,001	74 (77,1)	18 (18,8)	$\chi^2 = 54,18$ p<0,001

Біль у групі драбинчастих м'язів (mm scalenus anterior, medius, posterior) до лікування відмічали 77 (80,2%) пацієнтів з правого боку шиї та 72 (75,0%) з лівого. Після лікування значно (p < 0,001) зменшилась кількість пацієнтів з болем, і він залишився у 18 (18,8%) і 21 (21,9%) зліва і справа, відповідно.

Больовий синдром при пальпації у груднино-ключично-соскоподібному м'язі перед лікувальними процедурами відмічали 73 (76,0%) пацієнтів справа і 74 (77,1%) зліва, після лікування було значно (p < 0,001) зниження кількості пацієнтів з болем до 7 (7,3%) та 18 (18,8%) зліва і справа, відповідно.

За результатами статистичного аналізу змін больового міофасціального синдрому у м'язах спини та попереку (табл. 3) було виявлено хорошу відповідь паравертебральних м'язів на лікувальну остеопатичну терапію. При наявності больового синдрому при пальпації тригерних точок означених м'язів у 68 (70,8%) пацієнтів, після лікування залишковий больовий синдром спостерігався у 2 (2,1%) хворих з лівого боку.

Pain in the group of scalene muscles (mm scalenus anterior, medius, posterior) before treatment was noted by 77 (80.2%) patients on the right side of the neck and 72 (75.0%) on the left. After treatment, the number of patients with pain significantly (p < 0.001) decreased and remained in 18 (18.8%) and 21 (21.9%) on the left and right, respectively.

Pain syndrome during palpation in the sternocleidomastoid muscle before treatment procedures was noted by 73 (76.0%) patients on the right and 74 (77.1%) on the left, after treatment there was a significant (p < 0.001) decrease in the number of patients with pain to 7 (7.3%) and 18 (18.8%) on the left and right, respectively.

Statistical analysis (Table 3) shows that paravertebral muscles respond well to therapeutic osteopathic treatment for back and lower back myofascial pain syndrome. In the presence of pain syndrome during palpation of trigger points of the indicated muscles in 68 (70.8%) patients, after treatment, residual pain syndrome was observed in 2 (2.1%) patients on the left side.

Таблиця 3. Наявність міофасціального больового синдрому у м'язах спини та попереку до та після лікування
Table 3. Presence of myofascial pain syndrome in the back and lower back muscles before and after treatment

Міофасціальні тригерні точки (активні та латентні) Myofascial trigger points (active and latent)		Больовий синдром / Pain syndrome					
		Справа / On the right			Зліва / On the left		
		До Before	Після After	Тест Мак-Немара McNemar test (χ^2 , p)	До Before	Після After	Тест Мак-Немара McNemar test (χ^2 , p)
M. paravertebrales dorsii Паравертебральні м'язи спини Paravertebral muscles of the back	n (%)	68 (70,8)	0	$\chi^2 = 66,015$ p<0,001	68 (70,8)	2 (2,1)	$\chi^2 = 64,015$ p<0,001
M. rhomboideus Ромбоподібний м'яз Rhomboid muscle	n (%)	60 (62,5)	12 (12,5)	$\chi^2 = 46,021$ p<0,001	58 (60,4)	8 (8,3)	$\chi^2 = 48,020$ p<0,001
M. quadratus lumborum Квадратний м'яз попереку Quadratus lumborum muscle	n (%)	61 (63,5)	25 (26,0)	$\chi^2 = 34,028$ p<0,001	63 (65,6)	19 (19,8)	$\chi^2 = 42,023$ p<0,001

На ромбоподібному м'язі до лікування біль при пальпації відмічали 60 (62,5%) пацієнтів зліва і 58 (60,4%) справа, після курсу процедур відмічалось

On the rhomboid muscle, before treatment, pain on palpation was noted in 60 (62.5%) patients on the left and 58 (60.4%) on the right, after the course of procedures,

значуще ($p < 0,001$) зниження кількості пацієнтів з болем до 12 (12,5%) зліва і 8 (8,3%) справа.

На квадратному м'язі попереку відповідь на лікування була нижче, до лікування біль відмічали 61 (63,5%) зліва і 63 (65,6%) справа, після лікування больовий синдром залишився у 25 (26,0%) зліва і 19 (19,8%) справа, хоча загальне зниження кількості пацієнтів з болем було значуще ($p < 0,001$).

Розглянемо відповідь м'язів обличчя на остеопатичне лікування (табл. 4).

a significant ($p < 0.001$) decrease in the number of patients with pain was noted to 12 (12.5%) on the left and 8 (8.3%) on the right.

On the quadratus lumborum, the response to treatment was lower, before treatment, pain was noted in 61 (63.5%) on the left and 63 (65.6%) on the right, after treatment, the pain syndrome remained in 25 (26.0%) on the left and 19 (19.8%) on the right, although the overall decrease in the number of patients with pain was significant ($p < 0.001$).

Let us consider the response of the facial muscles osteopathic treatment (Table 4).

Таблиця 4. Наявність міофасціального больового синдрому у м'язах обличчя до та після лікування
Table 4. Presence of myofascial pain syndrome in the facial muscles before and after treatment

Міофасціальні тригерні точки (активні та латентні) Myofascial trigger points (active and latent)		Больовий синдром / Pain syndrome					
		Справа / On the right			Зліва / On the left		
		До Before	Після After	Тест Мак-Немара McNemar test (χ^2 , p)	До Before	Після After	Тест Мак-Немара McNemar test (χ^2 , p)
Mm. masseter Жувальні Masseter muscles	n (%)	96 (100)	32 (33,3)	$\chi^2 = 62,016$ $p < 0,001$	96 (100)	39 (40,6)	$\chi^2 = 55,018$ $p < 0,001$
M. temporalis Скроневі Temporal muscles	n (%)	62 (64,6)	3 (3,1)	$\chi^2 = 57,017$ $p < 0,001$	60 (62,5)	3 (3,1)	$\chi^2 = 55,018$ $p < 0,001$

До лікування всі пацієнти відмічали біль при пальпації або жуванні в жувальних м'язах (Mm. Masseter). За даними аналізу відповідь цих м'язів на лікування була доволі низька, хоча загальне зниження скарг залишилося значущим ($p < 0,001$). Біль на жувальних м'язах після лікування відмічали 32 (33,3%) і 39 (40,3%) пацієнтів зліва і справа, відповідно.

На відміну від жувальних м'язів, скроневі мали гарну відповідь на лікування. До процедур на біль скаржилися 62 (64,6%) і 60 (62,5%) пацієнтів зліва і справа, відповідно, після лікування біль залишився у 3 (3,1%) пацієнтів.

Аналіз даних щодо динаміки головного болю напруги після остеопатичного лікування виявив вірогідне зменшення кількості днів з головним болем в місяць у хворих з хронічним варіантом ГБН з 15–30 днів до 0–7 днів. Також було відмічене вірогідне зниження інтенсивності головного болю за ВАШ з $5,1 \pm 1,8$ бали до лікування до $2,3 \pm 1,8$ бали після лікування ($t(95) = -11,132$; $p < 0,001$). В цілому 74 (77,1%) пацієнти відмітили значне покращення стану після лікування, 20 (20,8%) помірно покращення, 2 (2,1%) – без змін. Ефективність запропонованого остеопатичного лікування також було підтверджено високим коефіцієнтом d Cohen, який становив 1,55.

Головний біль напруги займає друге місце серед найпоширеніших захворювань у світі [11].

Остеопатична маніпулятивна терапія (ОМТ) – це нефармакологічна, неінвазивна мануальна медицина, яку деякі вважають альтернативною медициною, що включає широкий спектр терапевтичних мануальних технік для покращення фізіологічної функції та сприяння відновленню гомеостазу, зміненого будь-якою соматичною (структурою тіла) дисфункцією. Двома основними компонентами ОМТ є структурна оцінка для діагностики та різні маніпуля-

Before treatment, all patients reported experiencing pain in the masseter muscles (Mm. Masseter) during palpation or chewing. The analysis indicated that these muscles had a low response to treatment, though there was a significant overall decrease in complaints ($p < 0.001$). Pain in the masseter muscles after treatment was noted by 32 (33.3%) and 39 (40.3%) patients on the left and right, respectively.

Unlike the masseter muscles, the temporal muscles had a good response to treatment. Before the procedures, 62 (64.6%) and 60 (62.5%) patients on the left and right, respectively, after treatment, pain remained in 3 (3.1%) patients.

The analysis of data on the dynamics of TH following osteopathic treatment demonstrated a substantial reduction in the number of headache days per month, particularly in patients with chronic tension headaches. The frequency reduced from 15–30 days to 0–7 days per month. There was also a significant decrease in headache intensity according to VAS from 5.1 ± 1.8 points before treatment to 2.3 ± 1.8 points after treatment ($t(95) = -11.132$; $p < 0.001$). In total, 74 (77.1%) patients experienced a significant improvement in their condition after treatment, 20 (20.8%) observed moderate improvement, and 2 (2.1%) reported no change. The effectiveness of the proposed osteopathic treatment was also confirmed by the high Cohen's d coefficient, which was 1.55.

Tension headache is the second most common medical condition worldwide [11].

Osteopathic manipulative therapy (OMT) is a non-pharmacological, noninvasive manual medicine, considered by some to be an alternative medicine, that includes a wide range of therapeutic manual techniques to improve physiological function and promote the restoration of homeostasis altered by any somatic

тивні техніки для лікування. Метою структурної оцінки є виявлення специфічних соматичних дисфункцій [12].

За даними систематичних оглядів останніх років [13] було визначено, що ОМТ є перспективним додатковим підходом до лікування головного болю. Низка досліджень показують, що ОМТ може ефективно зменшити частоту, інтенсивність і тривалість різних типів головного болю, зокрема болю напруги і мігрені. Такі методи, як міофасціальне звільнення, краніальна остеопатія та методи м'язової енергії, часто використовуються та демонструють сприятливі результати. Інтеграція остеопатичних практик у міждисциплінарні стратегії лікування головного болю має потенціал для покращення результатів лікування пацієнтів, покращення якості життя та зменшення залежності від фармакологічних втручань. Цей цілісний підхід відповідає зростаючому акценту на допомозі, орієнтованій на пацієнта, і потребі в комплексних рішеннях для лікування болю.

Узагальнюючи отримані дані нашого дослідження необхідно зауважити, що оцінка стану м'язів дозволяє виявити додаткові джерела болю при головному болю напруги, а також виявити точки впливу технік остеопатичної корекції. Комбіноване лікування із поєднанням знеболювання головного болю напруги та покращення стану скелетно-м'язової системи дає змогу значно покращити стан хворих, достовірно зменшити вираженість як больового синдрому в м'язах, так й болю голови.

(body structure) dysfunction. The two main components of OMT are structural assessment for diagnosis and various manipulative techniques for treatment. The goal of structural assessment is to identify specific somatic dysfunctions [12].

Systematic reviews in recent years [13] have identified OMT as a promising adjunctive approach to the treatment of headache. A number of studies have shown that OMT can effectively reduce the frequency, intensity, and duration of various types of headache, including tension-type headache and migraine. Techniques such as myofascial release, cranial osteopathy, and muscle energy techniques are commonly used and have shown promising results. Integrating osteopathic practices into multidisciplinary headache treatment strategies has the potential to improve patient outcomes, improve quality of life, and reduce dependence on pharmacological interventions. This holistic approach is consistent with the increasing emphasis on patient-centered care and the need for comprehensive pain management solutions. In summary, our study suggests that muscle assessment may be useful in identifying additional sources of pain in tension-type headache and in identifying trigger points for osteopathic manipulation. Integrating pain relief for tension-type headaches with musculoskeletal therapy can substantially enhance patient outcomes and markedly reduce both muscle pain and headache.

ВИСНОВКИ

При діагностиці ГБН потрібно обов'язково звертати увагу на стан скелетно-м'язової системи, наявності міофасціальної больової дисфункції, яка є додатковим джерелом больового відчуття, підтримує та пролонгує головний біль напруги. В нашому дослідженні найбільш часто міофасціальні дисфункції виявлялися в трапецієподібних, підпотиличних та жувальних м'язах. Лікування повинно бути комплексним, з урахуванням стану м'язової системи, біомеханіки опорно-рухового апарату і з необхідною корекцією в них. Розроблений нами протокол остеопатичної корекції, який був індивідуально зосереджений на виправленні соматичних дисфункцій із застосуванням артикуляційних технік суглобів та лопаток; відновлення рухливості крижів, врівноваження глибоких фасцій шиї, усунення соматичних дисфункцій в шийному відділі хребта та краніоцервікальному переході, кінетичних дисфункцій в кістках черепа, із застосуванням повздовжніх шовних технік черепа, міофасціального релізу м'язів шиї, грудної клітки, жувальних та скроневих м'язів, є ефективним для лікування ГБН та може бути апробованим на широкій когорті пацієнтів.

CONCLUSIONS

When diagnosing tension headache (TH), it is important to consider the condition of the musculoskeletal system and the presence of myofascial pain dysfunction, as these can contribute to and prolong the headache. In our study, myofascial dysfunctions were most often detected in the trapezius, suboccipital and masticatory muscles. Treatment should be comprehensive, considering the condition of the muscular system and the biomechanics of the musculoskeletal system, along with any necessary corrections. We have developed an osteopathic correction protocol, which was individually focused on correcting somatic dysfunctions using articulation techniques of the joints and scapula; restoring the mobility of the sacrum, balancing the deep fascia of the neck, eliminating somatic dysfunctions in the cervical spine and craniocervical junction, kinetic dysfunctions in the bones of the skull, using longitudinal suture techniques of the skull, myofascial release of the muscles of the neck, chest, masticatory and temporal muscles is effective for the treatment of TH and can be tested on a wide cohort of patients.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Bhoi S.K., Jha M., Chowdhury D. Advances in the Understanding of Pathophysiology of TTH and its Management. *Neurology India*. 2021. № 69. P. 116–123. DOI: <https://doi.org/10.4103/0028-3886.315986>
2. Al-Khazali H.M., Kröll L.S., Ashina H., Melo-Carrillo A., Burstein R., Amin F.M. et al. Neck pain and headache: Pathophysiology, treatments and future directions. *Musculoskeletal Science and Practice*. 2023. № 66. 102804 p. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.msksp.2023.102804>

REFERENCES

1. Bhoi SK, Jha M, Chowdhury D. Advances in the Understanding of Pathophysiology of TTH and its Management. *Neurology India*. 2021;69:116–23. DOI: <https://doi.org/10.4103/0028-3886.315986>
2. Al-Khazali HM, Kröll LS, Ashina H, Melo-Carrillo A, Burstein R, Amin FM et al. Neck pain and headache: Pathophysiology, treatments and future directions. *Musculoskeletal Science and Practice*. 2023;66:102804 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.msksp.2023.102804>

- Stovner L.J., Hagen K., Linde M., Steiner T.J. The global prevalence of headache: an update, with analysis of the influences of methodological factors on prevalence estimates. *Journal of Headache and Pain*. 2022. T. 23, № 34. DOI: <https://doi.org/10.1186/s10194-022-01402-2>
- Steel S.J., Robertson C.E., Whealy M.A. Current Understanding of the Pathophysiology and Approach to Tension-Type Headache. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2021. T. 21, № 10. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11910-021-01138-7>
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018. T. 38, № 1. P. 1–211. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29368949/>
- Ashina S., Bendtsen L., Burstein R., Iljazi A., Jensen R.H., Lipton R.B. Pain sensitivity in relation to frequency of migraine and tension-type headache with or without coexistent neck pain: an exploratory secondary analysis of the population study. *Scandinavian Journal of Pain*. 2022. T. 23, № 1. P. 76–87. DOI: <https://doi.org/10.1515/sjpain-2022-0030>
- Gopichandran L., Kanniammal C., Valli G., Jaideep M., Srivastava A., Vanamail P. et al. Factors Influencing Pain Dimensions in Patients with Chronic Tension-Type Headache: An Exploratory Survey. *Pain Management Nursing*. 2020. T. 21, № 5. P.441–448. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pmn.2020.02.066>
- Чоповський Д. Сучасний погляд на хронічний неспецифічний м'язовий біль у спині. *Public Health Journal*. 2023. № 4. С.101–107. DOI: <https://doi.org/10.32782/PUB.HEALTH.2023.4.15>
- Пшик С.С., Боженко Н.Л., Пшик Р.С., Боженко І.М. Міофасціальний больовий синдром – деякі аспекти діагностики та лікування. *Львівський клінічний вісник*. 2013. № 3. С. 52–56. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/lkv_2013_3_12
- Galasso A., Urits I., An D., Nguyen D., Borchart M., Yazdi C. et al. A Comprehensive Review of the Treatment and Management of Myofascial Pain Syndrome. *Current Pain and Headache Reports*. 2020. T. 24, № 43. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11916-020-00877-5>
- Kothari S.F., Jens en R.H., Steiner T.J. The relationship between headache-attributed disability and lost productivity: 1. A review of the literature. *Journal of Headache and Pain*. 2021. T. 22, № 73. DOI: <https://doi.org/10.1186/s10194-021-01264-0>
- Licciardone J.C., Schultz M.J., Amen B. Osteopathic Manipulation in the Management of Chronic Pain: Current Perspectives. *Journal of Pain Research*. 2020. T. 20, № 13. P. 1839–1847. DOI: <https://doi.org/10.2147/JPR.S183170>
- Sharath H.V., Nadipena P.T., Qureshi M.I., Phansopkar P. A Review on Osteopathic Manipulation in Patients With Headache. *Cureus*. 2024. T. 16, № 8. e66242 p. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.66242>
- Stovner L.J., Hagen K., Linde M., Steiner T.J. The global prevalence of headache: an update, with analysis of the influences of methodological factors on prevalence estimates. *Journal of Headache and Pain*. 2022;23(1):34. DOI: <https://doi.org/10.1186/s10194-022-01402-2>
- Steel S.J., Robertson C.E., Whealy M.A. Current Understanding of the Pathophysiology and Approach to Tension-Type Headache. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2021;21(10):56. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11910-021-01138-7>
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd ed. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1–211. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29368949/>
- Ashina S., Bendtsen L., Burstein R., Iljazi A., Jensen R.H., Lipton R.B. Pain sensitivity in relation to frequency of migraine and tension-type headache with or without coexistent neck pain: an exploratory secondary analysis of the population study. *Scandinavian Journal of Pain*. 2022;23(1):76–87. DOI: <https://doi.org/10.1515/sjpain-2022-0030>
- Gopichandran L., Kanniammal C., Valli G., Jaideep M., Srivastava A., Vanamail P. et al. Factors Influencing Pain Dimensions in Patients with Chronic Tension-Type Headache: An Exploratory Survey. *Pain Management Nursing*. 2020;21(5):441–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pmn.2020.02.066>
- Chopovskyi D. A modern view of chronic nonspecific muscle pain in the back. *Journal of Public Health*. 2023;(4):101-107. (In Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.32782/PUB.HEALTH.2023.4.15>
- Pshyk SS, Bozhenko NL, Pshyk RS, Bozhenko IM. Myofascial pain syndrome – some aspects of diagnosis and treatment. *Lviv Clinical Bulletin*. 2013;(3):52-56. (In Ukrainian). URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/lkv_2013_3_12
- Galasso A, Urits I, An D, Nguyen D, Borchart M, Yazdi C et al. A Comprehensive Review of the Treatment and Management of Myofascial Pain Syndrome. *Current Pain and Headache Reports*. 2020;24(8):43. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11916-020-00877-5>
- Kothari SF, Jens en RH, Steiner TJ. The relationship between headache-attributed disability and lost productivity: 1. A review of the literature. *Journal of Headache and Pain*. 2021;22(1):73. DOI: <https://doi.org/10.1186/s10194-021-01264-0>
- Licciardone JC, Schultz MJ, Amen B. Osteopathic Manipulation in the Management of Chronic Pain: Current Perspectives. *Journal of Pain Research*. 2020;13:1839–47. DOI: <https://doi.org/10.2147/JPR.S183170>
- Sharath HV, Nadipena PT, Qureshi MI, Phansopkar P. A Review on Osteopathic Manipulation in Patients With Headache. *Cureus*. 2024;16(8):e66242. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.66242>

Перспективи подальших досліджень

Перспективою подальших досліджень є аналіз впливу остеопатичної маніпулятивної терапії на якість життя, рівень стресу та когнітивні функції пацієнтів, використовуючи стандартизовані опитувальники та нейропсихологічні тести.

Prospects for further research

The prospect of further research is to analyze how osteopathic manipulative therapy affects the quality of life, stress levels, and cognitive functions of patients, using standardized questionnaires and neuropsychological tests.

Конфлікт інтересів

Автори рукопису свідомо засвідчують відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів щодо результатів цієї роботи з фармацевтичними компаніями, виробниками біомедичних пристроїв, іншими організаціями, чії продукти, послуги, фінансова підтримка можуть бути пов'язані з предметом наданих матеріалів або які спонсорували проведені дослідження.

Conflict of interest

The authors of the manuscript consciously declare that there is no actual or potential conflict of interest regarding the results of this work with pharmaceutical companies, biomedical device manufacturers, other organizations whose products, services, financial support may be related to the subject of the materials provided, or who sponsored the research conducted.

Інформація про фінансування

Дослідження було виконано за відсутності зовнішнього фінансування.
Стаття є фрагментом планової науково-дослідної роботи Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України «Динаміка когнітивних та психоемоційних розладів у пацієнтів з демієлінізуючими захворюваннями в умовах дії хронічного стресу», номер державної реєстрації 0123U104329, шифр теми 39, прикладна, термін виконання 2023–2027 рр., керівник – доктор медичних наук, професор О.Л. Товажнянська.

Funding information

The study was carried out in the absence of external funding.
The article is a fragment of the planned research work of Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine «Dynamics of cognitive and psychoemotional disorders in patients with demyelinating diseases under conditions of chronic stress», state registration number 0123U104329, topic code 39, applied, implementation period 2023–2027, supervisor – Doctor of Medical Sciences, Professor O.L. Tovazhnyanska.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Веснін Артур Вікторович – аспірант кафедри неврології Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; просп. Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

е-mail: avvesnin.po21@knmu.edu.ua

тел.: +38 (096) 272-38-46

Внесок автора: аналіз та інтерпретація даних, концепція та дизайн дослідження, збір даних, написання статті.

Товажнянська Олена Леонідівна – доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри неврології Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; просп. Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

е-mail: ol.tovazhnianska@knmu.edu.ua

тел.: +38 (050) 700-40-21

Внесок автора: аналіз та інтерпретація даних, редагування статті, формулювання висновків, остаточне затвердження.

Vesnin Artur Viktorovich – Postgraduate student of the Department of Neurology of Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 4 Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine 61022;

е-mail: avvesnin.po21@knmu.edu.ua

tel.: +38 (096) 272-38-46

Author's contribution: conception and design of the study, data collection, writing of the article.

Tovazhnyanska Olena Leonidovna – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Neurology Department of the Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 4 Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine 61022;

е-mail: ol.tovazhnianska@knmu.edu.ua

tel.: +38 (050) 700-40-21

Author's contribution: data analysis and interpretation, article editing, formulation of conclusions, final approval.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
13.11.2024

Отримано після рецензування
Received after review
03.01.2025

Прийнято до друку
Accepted for printing
23.02.2025

Опубліковано
Published
28.02.2025

DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-52-10>
УДК: 616.89-006.6:616-092



Особливості та прогностичне значення строми вторинно-набрякових раків грудної залози

Білий О.М.^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-6267-0331>, e-mail: abely@ukr.net
Яковцова І.І.³, <https://orcid.org/0000-0002-1027-9215>, e-mail: docpathomorph@gmail.com
Івахно І.В.³, <https://orcid.org/0000-0002-5229-0068>, e-mail: igorv.ivakhno@gmail.com

¹Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України». Харків, Україна

²Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна
Міністерства освіти і науки України, Харків, Україна,

³Харківський національний медичний університет
Міністерства охорони здоров'я України; Харків, Україна

Peculiarities and prognostic significance of the stroma in secondary-edema breast cancers

Bilyi O.M.^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-6267-0331>, e-mail: abely@ukr.net
Yakovtsova I.I.³, <https://orcid.org/0000-0002-1027-9215>, e-mail: docpathomorph@gmail.com
Ivakhno I.V.³, <https://orcid.org/0000-0002-5229-0068>, e-mail: igorv.ivakhno@gmail.com

¹State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; Kharkiv, Ukraine,

²V.N. Karazin Kharkiv National University

of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

³Kharkiv National Medical University

of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

Ключові слова:

вторинно-набряковий рак грудної залози; строма; морфологія; прогностичні критерії.

Для кореспонденції:

Білий Олександр Миколайович
Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України»;
вул. Григорія Сковороди, буд. 82,
м. Харків, Україна, 61024;
e-mail: abely@ukr.net

© Білий О.М., Яковцова І.І.,
Івахно І.В., 2025

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Вторинно-набряковий рак грудної залози (ВНРГЗ) є вузловим раком грудної залози, і складає 5–10% від РГЗ та характеризується агресивним клінічним перебігом. Одним з ключових факторів прогресії РГЗ є стромальний компонент, який знаходиться у постійному взаємозв'язку з раковими клітинами.

Мета роботи – удосконалення морфологічних критеріїв діагностики та прогнозу перебігу ВНРГЗ на підставі дослідження клініко-морфологічних та молекулярно-біологічних характеристик стромального компонента пухлин.

Матеріали та методи. Сформовано дві групи дослідження: I група – ВНРГЗ – 30 хворих, II група – 15 хворих на місцево-поширений рак грудної залози без набряку стадії Т3-4N1-3M0. Серед досліджуваних параметрів були: відносна площа строми пухлин, її зрілість, імуноклітинна інфільтрація пухлини, рівень васкуляризації та експресії VEGF.

Результати та їх обговорення. Переважання строми над паренхіматозним компонентом спостерігалось в 60,0% хворих на ВНРГЗ та в 46,6% хворих на ненабрякову форму раку грудної залози (ННРГЗ) ($p > 0,05$) та не асоціювалось з метастазуванням ВНРГЗ (різниця між ВНРГЗ з переважанням строми та ВНРГЗ з низьким вмістом строми за критерієм метастазування не достовірна, $\chi^2 = 0,02$, $p = 0,8$). Всі ВНРГЗ з незрілою стромою були метастазуючими. Доведена кореляційна залежність між метастазуванням та присутністю незрілого типу строми серед ВНРГЗ ($p < 0,05$). Лімфоцитарна інфільтрація раку має обмежене прогностичне значення. Для ВНРГЗ порівняно з ННРГЗ був характерний більш виражений неоангіогенез за рахунок більш високого показника щільності мікросудин (ЩМС) ($p < 0,05$) та експресії VEGF ($p < 0,05$).

Висновки. Для ВНРГЗ в порівнянні з ненабряковими формами є характерним більш виражений неоангіогенез. Незрілий тип строми асоціювався з метастазуванням ВНРГЗ. Вираженість стромального компонента та імуноклітинна інфільтрація ВНРГЗ мають обмежене прогностичне значення щодо метастазування та приналежності раку до певного імунофенотипу.

Для цитування:

Білий О.М., Яковцова І.І., Івахно І.В. Особливості та прогностичне значення строми вторинно-набрякових раків грудної залози. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина*. 2025. Т. 33. № 1(52). С. 114–123. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-52-10>

Key words:

secondary edematous breast cancer; stroma; morphology; prognostic criteria.

For correspondence:

Bilyi Oleksandr Mykolayovych
State Organization «Grigoriev Institute
for Medical Radiology and Oncology of
the National Academy of Medical Sciences
of Ukraine»;
82 Hryhoriia Skovorody Str., Kharkiv,
Ukraine, 61024;
e-mail: abely@ukr.neta

© *Bilyi O.M., Yakovtsova I.I.,
Ivakhno I.V., 2025*

ABSTRACT

Background. Secondary edematous breast cancer (SEBC) is a nodal breast cancer that accounts for 5–10% of breast cancer and is characterized by an aggressive clinical course. One of the key factors in the progression of SEBC is the stromal component, which is in constant interaction with cancer cells.

Purpose – of the study is to improve the morphological criteria for the diagnosis and prognosis of SEBC based on the study of the clinical, morphological and molecular biological characteristics of the stromal component of tumors.

Materials and methods. Two study groups were formed: Group I – SEBC – 30 cases, Group II – 15 cases with locally advanced breast cancer without edema of the T3-4N1-3M0 stage. Among the studied parameters were: the relative area of the tumor stroma, its maturity, tumor immune cell infiltration, the level of vascularization and VEGF expression.

Results. The predominance of stroma over the parenchymal component was observed in 60.0% of SEBC and 46.6% of nonedematous breast cancer (NEBC) ($p > 0.05$) and was not associated with SEBC metastasis (the difference between SEBC with a predominance of stroma and SEBC with a low stroma content according to the metastasis criterion is not significant, $\chi^2 = 0.02$, $p = 0.8$). All SEBC with immature stroma were metastatic. A correlation between metastasis and the presence of an immature type of stroma among SEBC was proven ($p < 0.05$). Lymphocytic infiltration of cancer has limited prognostic value. SEBC was characterized by more pronounced neoangiogenesis due to a higher SCMS index ($p < 0.05$) and VEGF expression ($p < 0.05$) compared to NEBC.

Conclusions. For SEBC compared to non-edematous forms, more pronounced neoangiogenesis is characteristic. Immature type of stroma was associated with metastasis of SEBC. The severity of the stromal component, immune cell infiltration of SEBC has limited prognostic value regarding metastasis and belonging of cancer to a certain immunophenotype.

For citation:

Bilyi OM, Yakovtsova II, Ivakhno IV. Peculiarities and prognostic significance of the stroma in secondary-edema breast cancers. *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine*. 2025;33(1(52)):114–123. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-52-10>

ВСТУП

Вторинно-набряковий рак грудної залози (ВНПГЗ) є місцево-поширеним вузловим раком грудної залози, що складає 5–10% від загальної кількості РГЗ та в порівнянні з ненабряковою формою РГЗ (ННПГЗ) характеризується нижчим ступенем диференціювання, більшою відносною кількістю випадків триплет-негативних форм, гіршим показником загальної виживаності, більш високим рівнем експресії окремих генів, що мають вплив на прогноз перебігу захворювання, зокрема: Ki-67, PI3K/Akt, RhoC-GTPase, E-кадгерин, VEGF, PTGS2/COX2, ANGPT2/angiopoietin, тощо [12, 16, 18].

Серед факторів, що сприяють формуванню молекулярно-біологічних характеристик ВНПГЗ є мікрооточення, яке складається із сполучно-тканинного компонента, фібробластів, імункомпетентних клітин та мікросудин [23]. В процесі формування та реорганізації строми посилюються інвазивні властивості ракових пухлин, змінюється склад клітин екстрацелюлярного матриксу, їх молекулярно-біологічні характе-

INTRODUCTION

Secondary-edematous breast cancers (SEBCs) are locally advanced nodular breast carcinomas, accounting for 5–10% of all breast cancer cases. Compared to non-edematous forms (NEBCs), they are characterized by a lower degree of differentiation, a higher relative incidence of triple-negative subtypes, poorer overall survival rates, and elevated expression levels of several genes associated with disease prognosis, including: Ki-67, PI3K/Akt, RhoC-GTPase, E-cadherin, VEGF, PTGS2/COX2, ANGPT2/angiopoietin, among others [12, 16, 18].

One of the contributing factors to the molecular and biological features of SEBCs is the tumor microenvironment, which consists of the connective tissue stroma, fibroblasts, immunocompetent cells, and microvasculature [23]. During the formation and remodeling of the stroma, the invasive potential of cancer cells increases, the composition of extracellular matrix (ECM) cells changes, as do their molecular-biological properties and signaling pathway cascades [2, 5, 25]. The tumor stroma itself significantly influences the biological behavior

ристики, каскади сигнальних шляхів [2, 5, 25]. Саме строма ракових пухлин має вплив на біологічну поведінку та прогноз перебігу захворювання та визначає чутливість раку до таргетної терапії [3, 7, 8, 23].

Мета роботи – удосконалення морфологічних критеріїв діагностики та прогнозу перебігу ВНРГЗ на підставі дослідження клініко-морфологічних та молекулярно-біологічних характеристик стромального компонента пухлин.

and clinical prognosis of the disease and determines the sensitivity of the cancer to targeted therapies [3, 7, 8, 23].

Objective – is to improve the morphological criteria for the diagnosis and prognosis of the clinical course of secondary-edematous breast cancer (SEBC) based on the analysis of the clinical-morphological and molecular-biological characteristics of the tumor stromal component.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

MATERIALS AND METHODS

Проведено патоморфологічне дослідження 45 хворих на рак грудної залози (РГЗ), що були прооперовані у Державній установі «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України» в період 2015–2019 рр.

Пацієнток було розподілено на дві групи: I групу дослідження склали 30 хворих на ВНРГЗ (T4bN0-3M0), середній вік $57,8 \pm 4,1$ року та II групу (контролю) – 15 хворих на місцево-поширений рак грудної залози без набряку (T3-4N1-3M0), середній вік $56,8 \pm 6,3$ року.

Розмір пухлини визначався за даними морфологічного дослідження. У I групі середній діаметр пухлин становив $5,1 \pm 0,8$ см, при цьому у 63,4% випадків діаметр пухлин був до 5 см, а у 36,6% – більше 5 см. У II групі середній діаметр пухлин становив $4,8 \pm 0,7$ см, при цьому у переважної більшості випадків, а саме у 66,6% (10/15) діаметр пухлин був менше 5 см, понад 5 см – у 33,3% (5/15).

За гістологічною формою 90% пухлин хворих I групи були представлені протоковою карциномою, 10% – часточковою. У групі контролю протоковий рак було діагностовано у 86,6% випадків, часточковий – у 13,4%.

За ступенем диференціювання в I групі 90% випадків мали G3 (низькодиференційований), 10% – G2 (помірнодиференційований). В II групі переважав ступінь G3, що склало 86,6% випадків.

За даними імуногістохімічного дослідження (ІГХ) трипан-біоптатів у I групі дослідження люмінальний тип А склав 13,3% (4 випадки), люмінальний тип В – 43,3% (13 випадків), тричі негативний тип – 26,7% (8 випадків) та HER 2-позитивний – 16,6% (5 випадків). У групі контролю – люмінальний тип А встановлено в 33,3% (5 випадків), люмінальний тип В – в 53,3% (8 випадків), HER 2 та тричі негативний типи в 6,6% (1 випадок) кожен.

Усім пацієнткам I та II групи була проведена неoad'ювантна поліхіміотерапія (НАПХТ). 10 пацієнток I групи отримали терапію ренселексом. Часткова відповідь ВНРГЗ на проведене лікування спостерігалася у 63,4% (19 випадків) пацієнток та у 36,6% (11 випадків) відбулася стабілізація процесу (у дослідження не входили випадки з повним терапевтичним патоморфозом).

РГЗ (I та II груп дослідження) були розподілені на ті, що мали виражений стромальний компонент (50% та більше від загальної площі пухлини) та з низьким рівнем вмісту строми (< 49% площі пухлини). Також РГЗ були розподілені на три типи за характеристикою зрілості строми. Пухлини з незрілою стромою мали переважання тонких колагенових волокон, явища міксоматозу, високу клітинність за

A pathomorphological study was conducted on 45 cases of breast cancer (BC) in female patients who underwent surgery at the State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» during the period from 2015 to 2019. The patients were divided into two groups: Group I included 30 patients with secondary-edematous breast cancer (SEBC) (T4bN0-3M0), with a mean age of 57.8 ± 4.1 years, and Group II (control group) – 15 patients with locally advanced non-edematous breast cancer (T3-4N1-3M0), with a mean age of 56.8 ± 6.3 years.

Tumor size was determined based on morphological examination data. In Group I, the mean tumor diameter was 5.1 ± 0.8 cm, with 63.4% of cases having a diameter up to 5 cm, and in 36.6% – more than 5 cm. In Group II, the mean tumor diameter was 4.8 ± 0.7 cm; in the vast majority of cases, namely in 66.6% (10/15), the diameter was less than 5 cm, and in 33.3% (5/15) – more than 5 cm.

Histologically, 90% of cancers in Group I were ductal carcinomas, while the remaining 10% were lobular. In the control group, ductal carcinoma was diagnosed in 86.6% of cases, and lobular – in 13.4%. By degree of differentiation, 90% of Group I cases were G3 (poorly differentiated), and 10% – G2 (moderately differentiated). In Group II, G3 tumors predominated, comprising 86.6%.

According to immunohistochemical (IHC) analysis of core needle biopsies, in Group I the luminal A subtype accounted for 13.3% (4 cases), luminal B – 43.3% (13 cases), triple-negative subtype – 26.7% (8 cases), and HER2-positive – 16.6% (5 cases). In the control group, luminal A was identified in 33.3% (5 cases), luminal B – in 53.3% (8 cases), HER2-positive and triple-negative subtypes – in 6.6% (1 case) each.

All patients in both Group I and Group II received neoadjuvant polychemotherapy (NAPCT). Additionally, 10 patients in Group I received therapy with Rixin-G. A partial response of SEBC to the administered treatment was observed in 63.4% (19 cases) of patients, and in 36.6% (11 cases) stabilization of the disease was achieved (cases with complete therapeutic pathomorphosis were not included in the study).

Breast cancers (Groups I and II) were classified as having a pronounced stromal component (50% or more of the total tumor area) or low stromal content (< 49% of the tumor area). BCs were also divided into three types according to stromal maturity characteristics. Tumors with immature stroma exhibited predominance of thin collagen fibers, myxoid changes, and high cellularity due to active fibroblasts. Mature stroma was

рахунок активних фібробластів. Зріла строма характеризувалась виключно грубими колагеновими волокнами, присутністю в малій кількості фіброцитів, відсутністю фібробластів, присутністю ділянок строми рубцевого вигляду. РГЗ зі змішаним (або проміжним) типом строми характеризувались проміжними характеристиками. До раків з незрілою стромою увійшли випадки зі змішаним типом строми, тобто наявністю як незрілої, так і проміжної або зрілої строми, проте наявність ділянок чіткого міксоматозу та новоутворених пухлик колагенових волокон із хаотичним їх розташуванням давало змогу відносити рак до групи з незрілою стромою.

Оцінка рівня інфільтрації здійснювалась із урахуванням середнього рівня присутності стромальних лімфоцитів згідно з міжнародними рекомендаціями [20].

РГЗ I та II груп були також розподілені на ті, що мають високий рівень tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) – більше 60% та ті, що мають низький та помірний рівень TILs – менше 60%.

Щільність мікросудин (ЩМС) РГЗ (I та II групи) обраховували з визначенням абсолютної кількості судин в полі зору мікроскопа за методом *hot spot* (ділянок пухлини з найбільшим рівнем васкуляризації) при збільшенні $\times 400$. Для визначення судин імуногістохімічним методом (ІГХ) виявляли ендотелій з використанням моноклональних антитіл (МКАТ) до CD34.

Експресія VEGF була розподілена на негативну, + – при реакції 1–33% пухлинних клітин, ++ – реакції 34–66% клітин та +++ – реакції більш за 66% ракових клітин.

Матеріал пацієнток фіксували в 10% розчині нейтрального забуференого формаліну протягом 12-ти годин, після проводки за стандартною методикою матеріал заливали в парафін. Парафінові зрізи після забарвлення гематоксиліном та еозином піддавали гістологічному дослідженню при використанні мікроскопа Primo Star, об'єктиви $\times 4$, $\times 10$, $\times 40$, $\times 100$, $\times 400$.

Від пацієнток отримано інформовану згоду на участь у дослідженні. Проведені дослідження схвалені комітетом з медичної етики Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології імені С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України».

Статистичну обробку результатів дослідження проводили з використанням пакета «MedCalc» (Version 20.009, trial). Для оцінки зв'язку між ознаками використовували точний критерій Фішера та непараметричний критерій χ^2 -квадрат Пірсона. Отримані значення показників груп дослідження представлені з розрахунком середньої величини та її похибки. Статистично значущими вважали результати при $p < 0,05$.

characterized by exclusively coarse collagen fibers, few fibrocytes, absence of fibroblasts, and areas resembling scar tissue. BCs with mixed (intermediate) stroma displayed transitional features. Cases with immature stroma included those with a mixed stromal type, where the presence of both immature and intermediate or mature stroma was observed, but the presence of distinct myxoid areas and newly formed loose collagen fibers arranged chaotically allowed these tumors to be classified as having immature stroma.

The level of lymphocytic infiltration was assessed based on the average presence of stromal lymphocytes according to international recommendations [20].

BC cases in Groups I and II were divided into those with a high level of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) – more than 60%, and those with low to moderate levels – less than 60%.

Microvessel density (MVD) in BC (Groups I and II) was calculated by determining the absolute number of vessels per microscopic field using the hot spot method (areas of the tumor with the highest vascularization) at $\times 400$ magnification. For vessel identification, an immunohistochemical method was used to detect the endothelium with monoclonal antibodies (mAbs) against CD34.

VEGF expression was graded as negative, + (1–33% of tumor cells reactive), ++ (34–66% of cells), and +++ (more than 66% of cancer cells).

Tissue samples from patients were fixed in 10% neutral buffered formalin for 12 hours, processed using standard protocols, and embedded in paraffin. Paraffin sections stained with hematoxylin and eosin were examined histologically under a Primo Star microscope using objectives $\times 4$, $\times 10$, $\times 40$, $\times 100$, $\times 400$.

Informed consent was obtained from all patients for participation in the study. The study was approved by the Ethics Committee of the State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine».

Statistical analysis of the study results was performed using the MedCalc software package (Version 20.009, trial). Fisher's exact test and Pearson's chi-square non-parametric test were used to assess relationships between variables. The obtained indicator values for the study groups are presented as mean values with standard error. Results were considered statistically significant at $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

RESULTS AND DISCUSSION

РГЗ мали різний ступінь присутності стромального компонента, що може залежати від гістотипу РГЗ, відповіді на НАПХТ, особливостей секреції раковими клітинами факторів росту, інвазивними властивостями пухлини, продукцією матриксних колагенів та факторів, залучених у ремоделювання екстрацелюлярного матриксу [24].

Breast cancers demonstrated varying degrees of stromal component presence, which may depend on the histological subtype of the tumor, response to neo-adjuvant polychemotherapy (NAPCT), secretion patterns of growth factors by tumor cells, the invasive potential of the tumor, production of matrix metalloproteinases, and factors involved in extracellular matrix remodeling [24].

Переваження стромального компонента спостерігалось в усіх трьох випадках часточкового ВНРГЗ та в 16 із 19 випадків пухлин з частковою відповіддю (PR) на НАПХТ. Загалом ВНРГЗ з вираженим стромальним компонентом спостерігався в 60,0% (18/30) випадків, тоді як кількість спостережень з вираженим стромальним компонентом у групі порівняння була меншою та становила 46,6% (7/15) ($p > 0,05$).

Як видно з таблиці 1, метастазуючі ВНРГЗ мали практично ту саму площу стромального компонента, що й неметастазуючі, проте простежувалась чітка тенденція до більшої кількості випадків ВНРГЗ з переважанням стромального компонента серед нелюмінальних раків та особливо серед раків з тричі негативним імунотипом. Так серед 8 випадків ВНРГЗ з тричі негативним імунотипом виражений стромальний компонент був відзначений в 87,5% (7/8), тоді як серед інших типів (люмінальних та HER2) в 50,0% (11/11). Порівняння цих груп з розрахунком критерію χ^2 Пірсона показало відсутність статистично значущої залежності ($p = 0,06$), що може бути зумовлено недостатньо великою вибіркою.

Predominance of the stromal component was observed in all three cases of lobular SEBC and in 16 out of 19 cases with partial response (PR) to NAPCT. Overall, SEBCs with a pronounced stromal component were observed in 60.0% (18/30), whereas the number of cases with a pronounced stromal component in the comparison group was lower – 46.6% (7/15) ($p > 0.05$).

As shown in Table 1, metastatic SEBCs had approximately the same stromal area as non-metastatic tumors. However, a clear trend was observed toward a higher number of SEBC cases with predominant stromal component among non-luminal cancers, particularly in tumors with a triple-negative immunophenotype. Among 8 cases of SEBC with a triple-negative immunophenotype, a pronounced stromal component was present in 87.5% (7/8), whereas among other types (luminal and HER2-positive), it was found in 50.0% (11/22). Comparison of these groups using Pearson's chi-square test did not show a statistically significant association ($p = 0.06$), possibly due to the small sample size.

Таблиця 1. Порівняння ВНРГЗ з переважанням строми та з низьким вмістом строми за окремими ознаками
Table 1. Comparison of SEBCs with predominant stroma and low stromal content based on selected characteristics

Ознаки / Characteristics	ВНРГЗ з вираженим стромальним компонентом SEBC with pronounced stromal component, n=18	ВНРГЗ з низьким вмістом строми SEBC with low stromal content, n=12	Вірогідність Statistical significance $p < 0,05$
Метастазуючі / Metastatic	13 (72,2%)	9 (75,0%)	$\chi^2 = 0,02$ $p=0,8$
Неметастазуючі / Non-metastatic	5 (27,7%)	3 (25,0%)	
Люмінальні / Luminal	10 (55,5%)	3 (25,0%)	$\chi^2 = 2$ $p=0,09$
Нелюмінальні / Non-luminal	8 (26,5%)	9 (75,0%)	
Тричі негативний тип / Triple-negative type	7 (38,9%)	1 (8,3%)	$\chi^2 = 3,4$ $p=0,06$
Люмінальні + HER2 / Luminal + HER2	11 (61,1%)	11 (91,6%)	

Таким чином, більша кількість випадків раків нелюмінального типу та з тричі негативним імунотипом пояснює незначне переважання раків з вираженим стромальним компонентом серед ВНРГЗ в порівнянні з групою ННРГЗ, проте показник відносної площі строми має обмежене прогностичне значення.

Отримані нами дані збігаються з даними наукової літератури. Так, за даними Hagenaars S et al. [9] метастазування РГЗ не залежить від *tumor-stroma ratio* (TSR). Проте TSR є критерієм ефективності НАПХТ серед HER-2 негативних пухлин, а саме РГЗ з низьким вмістом строми мають кращу відповідь на НАПХТ. Отримані результати наводять на припущення, що пухлинна строма виконує захисну до пухлин функцію та надає можливість раковим клітинам уникати дії протипухлинних препаратів [9, 19].

Сполучно-тканинний компонент має характеристики особливостей орієнтації колагенових волокон, ступінь зрілості, наявності вторинних дистрофічних змін, зокрема гіалінозу та біомінералізації, клітинного складу.

На рисунках 1 та 2 показані ВНРГЗ з двома принципово різними типами строми: у першому – строма молода, представлена новоутвореними колагеновими волокнами, що мають орієнтацію пара-

Thus, the higher number of non-luminal and triple-negative cases explains the slight predominance of tumors with a pronounced stromal component among SEBCs compared to NEBCs. However, the relative stromal area has limited prognostic value.

These findings are consistent with data from the literature. According to Hagenaars S. et al. [9], BC metastasis did not correlate with tumor-stroma ratio (TSR). Nevertheless, TSR is a criterion for assessing NAPCT effectiveness among HER2-negative tumors, specifically indicating that BCs with low stromal content tend to respond better to NAPCT.

The results suggest that tumor stroma may play a protective role for the tumor, enabling cancer cells to evade antitumor agents [9, 19].

The connective tissue component displays various characteristics, such as collagen fiber orientation, degree of maturity, presence of secondary dystrophic changes (e.g., hyalinosis and biomineralization), and cellular composition.

Figures 1 and 2 illustrate SEBCs with two fundamentally different stromal types: in the first, the stroma is immature, represented by newly formed collagen fibers oriented parallel to tumor complexes and active fibroblasts; in the second, the stroma exhibits an inter-

тельно до комплексів ракових пухлин, активними фібробластами; у другому – строма з проміжним ступенем зрілості, містить переважно фібробласти, колагенові волокна потовщені з явищами гіалінозу, орієнтація колагенових волокон може бути перпендикулярно до паренхіматозних комплексів.

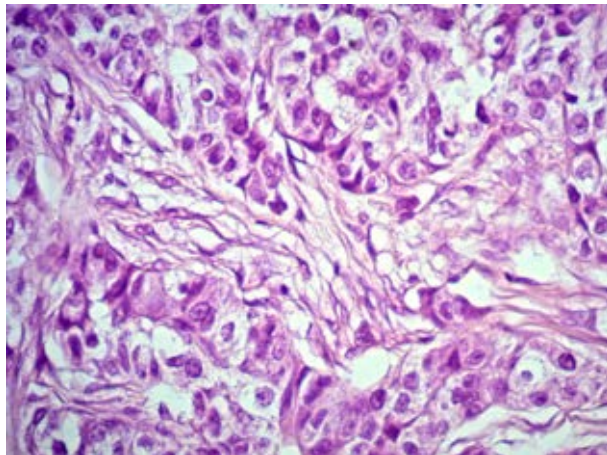


Рис. 1. РГЗ з ділянкою власної молодшої строми.
Забарвлення гематоксилином та еозином, зб. $\times 400$
Fig. 1. BC with an area of native immature stroma.
H&E staining, magnification $\times 400$

Часто ВНРГЗ мали змішану строми з присутністю як молодшої пухкої сполучної тканини, так і більш зрілої, грубої, з явищами гіалінозу. Молода строма спостерігалась частіше на периферії пухлини в зонах інвазивного росту, проте в окремих випадках грубий гіаліноз був відзначений по всій площі первинної пухлини. Саме фіброзування, гіаліноз і навіть дрібновогнищева петрифікація спостерігались в РГЗ, що мали лікувальний патоморфоз. Також серед часточкових РГЗ молода пухка строма була відсутня.

Як видно з таблиці 2, ВНРГЗ мали дещо більше випадків з незрілою та проміжною стромою за рахунок меншої кількості зі зрілою стромою, проте різниця не достовірна.

mediate degree of maturity, composed mainly of fibroblasts, thickened collagen fibers with signs of hyalinosis, and collagen fiber orientation may be perpendicular to parenchymal complexes.

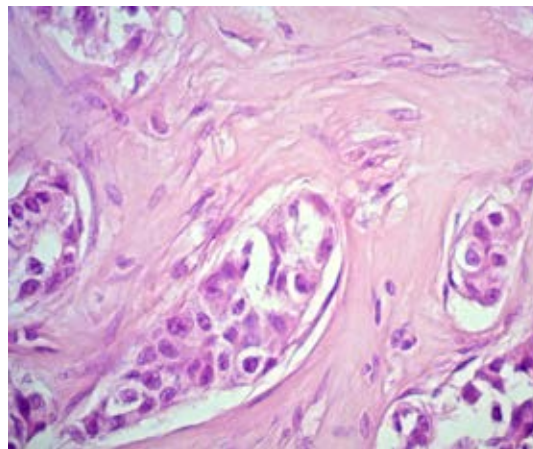


Рис. 2. Гіаліноз строми РГЗ.
Забарвлення гематоксилином та еозином, зб. $\times 400$
Fig. 2. Stromal hyalinosis in BC.
H&E staining, magnification $\times 400$

SEBCs frequently exhibited mixed stroma, combining areas of immature loose connective tissue and more mature, dense tissue with features of hyalinosis. Immature stroma was more commonly observed at the tumor periphery in zones of invasive growth; however, in some cases, coarse hyalinosis extended throughout the entire area of the primary tumor. Fibrosis, hyalinosis, and even focal microcalcification were seen in BCs exhibiting therapeutic pathomorphosis. Additionally, in lobular carcinomas, immature loose stroma was absent.

As shown in Table 2, SEBCs had a slightly higher number of cases with immature and intermediate stroma due to a lower number of cases with mature stroma, though the difference was not statistically significant.

Таблиця 2. Основні морфологічні критерії строми ВНРГЗ
Table 2. Main morphological criteria of SEBC stroma

Групи дослідження / Study groups	I група / Group I	II група / Group II	Вірогідність Significance
Морфологічні критерії / Morphological criteria	n =30	n = 15	p < 0,05
Площа стромального компоненту – РГЗ з переважанням строми / Stromal component area – BC with predominant stroma	18 (60,0%)	7 (46,6%)	$\chi^2 = 0,7, p=0,39$
Зрілість строми / Stromal maturity			
Виключно зріла / Exclusively mature	6 (20,0%)	5 (33,3%)	$\chi^2 = 0,9, p=0,6$
Проміжний тип / Intermediate type	16 (53,0%)	7 (46,6%)	
Незріла з міксоматозом / Immature with myxoid changes	8 (26,6%)	3 (20%)	
Імуноклітинна інфільтрація пухлини / Tumor immune cell infiltration			
Високий рівень TILs // High level of TILs	6 (20,0%)	5 (33,3%)	$\chi^2 = 0,9, p=0,3$
Низький/помірний рівень TILs // Low/moderate level of TILs	24 (80%)	10(66,6%)	
Щільність мікросудин / Microvessel density (MVD)	16,2±1,2	11,5±1,4	(p<0,03)

При урахуванні імунотипу ВНРГЗ, виявлено, що всі раки з тричі негативним фенотипом мали проміжну та зрілу строму, що вочевидь можна пояснити лікувальним патоморфозом, характерною якою є заміщення пухлини саме грубою рубцевою формою стромою. Так серед 8 ВНРГЗ з тричі негативним фенотипом зріла строма спостерігалась у 37,5% (3/8), проміжна – в 62,5% (5/8), тоді як ВНРГЗ з люмінальним та HER2 типами мали зрілий тип стромы в 13,6% (3/22), проміжний тип – 50,0% (11/22), незрілий тип – в 36,6% (8/22).

Зрілість стромы ВНРГЗ є прогностичним критерієм метастазування. Всі 8 випадків ВНРГЗ з незрілою стромою були метастазуючі, а серед раків зі зрілою стромою 66,6% (4/6) – неметастазуючі, метастазування ВНРГЗ асоціювалося з незрілим типом стромы ($\chi^2 = 3,9$, $p < 0,05$).

За даними літератури сполучно-тканинні волокна – *tumor-associated collagen signatures* (TACS) (пухлино-асоційовані колагенові маркери) є маркерами прогресії РГЗ, що характеризуються раннім відкладанням колагенових волокон навколо ракових клітин з подальшим ремоделюванням та реорієнтацією колагенових волокон. Не менш важливим основним компонентом стромы РГЗ є пухлино-асоційовані фібробласти (CAF), які відіграють ключову роль у формуванні ракового мікрооточення [10, 11]. Доведено, що зниження експресії fibroblast activation protein (FAP) клітинами стромы супроводжується сповільненням росту пухлини та покращенням відповіді до протипухлинної терапії, loss of SPRY2 expression. Наразі розробляються нові протипухлинні препарати, дія яких направлена на CAF, а саме: PLX3397, chloroquine, metformin or ATO, SB431542, fnti-FAP vaccine, BPs та інші [16].

Наступною характеристикою стромального компонента ВНРГЗ стала особливість імунотипної (запальної) інфільтрації. Пухлина знаходиться в постійному взаємозв'язку з імунною системою організму людини. Перебіг ЗН навіть на пізніх стадіях може залежати від імунних параметрів та наразі активно розробляється імунна терапія ЗН, що реактивує антипухлинну імунну відповідь [4]. За даними останніх досліджень доведено прогностичне значення пухлино-інфільтруючих лімфоцитів (TIL) в РГЗ [20–22].

Серед усіх випадків ВНРГЗ імунотипна інфільтрація стромы була неоднорідною та коливалась у широких межах від відсутності до наявності дифузного густого інфільтрату за типом стромы медулярних раків. Відсоток TILs коливався від 0 до 90%.

Як видно з таблиці 2, різниці за рівнем лімфоцитарної інфільтрації пухлин груп дослідження не виявлено, проте наявна слабка тенденція до меншого рівня імунотипної інфільтрації ВНРГЗ в порівнянні з ННРГЗ.

Наступною характеристикою стромы ВНРГЗ стали особливість та ступінь васкуляризації, який відіграє ключову роль у зростанні та виживанні пухлинних клітин, а також є основним шляхом метастазування [14]. Встановлено, що середня ЦМС ВНРГЗ становила $16,2 \pm 1,2$, тоді як ННРГЗ – $11,5 \pm 1,4$ ($p < 0,03$). Також встановлено, що найбільш значущим рівнем ЦМС можна вважати кількість 10 та більше. Серед ВНРГЗ ЦМС ≥ 10 становила 90,0% (27/30), відпо-

Considering the immunophenotype of SEBCs, it was found that all triple-negative tumors exhibited either intermediate or mature stroma, which can be attributed to therapeutic pathomorphosis, typically characterized by the replacement of the tumor with coarse, scar-like stroma. Among the 8 triple-negative SEBC cases, mature stroma was observed in 37.5% (3/8), and intermediate in 62.5% (5/8), whereas SEBCs with luminal and HER2-positive types had mature stroma in 13.6% (3/22), intermediate in 50.0% (11/22), and immature in 36.6% (8/22).

Stromal maturity in SEBCs serves as a prognostic factor for metastasis. All 8 SEBC cases with immature stroma were metastatic, while among tumors with mature stroma, 66.6% (4/6) were non-metastatic. Metastasis in SEBC was associated with an immature stromal type ($\chi^2 = 3.9$, $p < 0.05$).

According to the literature, tumor-associated collagen signatures (TACS) are markers of BC progression characterized by early deposition of collagen fibers around cancer cells, followed by remodeling and reorientation of the collagen structure. Another key stromal component is cancer-associated fibroblasts (CAF), which play a central role in shaping the tumor microenvironment [10, 11]. It has been demonstrated that reduced expression of fibroblast activation protein (FAP) by stromal cells correlates with slowed tumor growth and improved response to antitumor therapy. Currently, new anticancer drugs targeting CAF are under development, including PLX3397, chloroquine, metformin or ATO, SB431542, anti-FAP vaccines, BPs, and others [16].

The next characteristic of the SEBC stromal component was the nature of immune (inflammatory) infiltration. The tumor is in constant interaction with the host immune system. Cancer progression, even at late stages, may depend on immune parameters, and immunotherapy aimed at reactivating antitumor immune responses is actively being developed [4]. According to recent studies, tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) have demonstrated prognostic value in BC [20–22].

Among SEBCs, stromal immune cell infiltration was heterogeneous, ranging from complete absence to dense diffuse infiltration similar to that seen in medullary-type stromas. TILs ranged from 0% to 90%.

As shown in Table 2, no significant difference in lymphocytic infiltration between study groups was identified, though there was a slight trend toward lower immune cell infiltration in SEBCs compared to NEBCs.

The next stromal feature analyzed in SEBCs was the degree of vascularization, which plays a crucial role in tumor cell growth, survival, and serves as a primary pathway for metastasis [14]. It was established that the average MVD in SEBCs was 16.2 ± 1.2 , compared to 11.5 ± 1.4 in NEBCs ($p < 0.03$). Moreover, an MVD value of ≥ 10 was identified as the most significant threshold. In SEBCs, MVD ≥ 10 was observed in 90.0% (27/30) of cases, and < 10 in 10.0% (3/30). Among NEBCs, MVD ≥ 10 was observed in 60.0% (9/15), and < 10 in 40.0% (6/15) ($\chi^2 = 5.6$, $p < 0.03$). However, no difference in MVD was found between metastatic and non-metastatic SEBCs (16.3 ± 2.2 vs. 16.2 ± 1.5), indicating limited prognostic value of MVD.

Expression of the angiogenesis marker VEGF was predominantly observed in the cytoplasm of tumor cells and, to a lesser extent, in stromal cells such as endo-

відно $< 10 - 10,0\%$ (3/30). Серед ННРГЗ ЩМС ≥ 10 становила $60,0\%$ (9/15), відповідно $< 10 - 40,0\%$ (6/15) ($\chi^2 = 5,6$, $p < 0,03$). Проте визначено, що ЩМС серед метастазуючих ВНРГЗ в порівнянні з неметастазуючими, не була більшою ($16,3 \pm 2,2$ та $16,2 \pm 1,5$ відповідно), що вказує на обмежене прогностичне значення показника ЩМС.

Експресія маркера ангиогенезу – VEGF відзначалась переважно в цитоплазмі ракових клітин та в окремих стромальних клітинах, зокрема ендотеліоцитах та фібробластах. За даними літератури в набрякових формах та в РГЗ з тричі негативним імунотипом саме VEGF сприяє посиленню ангиогенезу, резистентності до хіміотерапії або тамоксифену у пацієнтів із прогресуючим раком грудної залози [6, 13]. Проте відомості щодо прогностичного значення рівня васкуляризації та експресії VEGF залишаються суперечливими [1, 15, 17]

Всі ВНРГЗ демонстрували експресію VEGF, при цьому виражена експресія маркера була в $53,3\%$ (16/30), помірна – в $36,6\%$ (11/30) та лише 10% (3/30) демонстрували слабку експресію. Серед ННРГЗ рівень експресії VEGF був значно меншим (χ^2 з поправкою Йейтса = $9,76$, $p = 0,02$). Так, відсутність реакції була в $13,3\%$ (2/15), слабка реакція – в $46,6\%$ (7/15), помірна – в $26,6\%$ (4/15), виражена – лише в $13,3\%$ (2/15). Виражена експресія VEGF асоціювалась з ВНРГЗ ($\chi^2 = 6,6$, $p = 0,01$).

thelial cells and fibroblasts. Literature suggests that in edematous forms and triple-negative BCs, VEGF enhances angiogenesis and resistance to chemotherapy or tamoxifen in patients with advanced breast cancer [6, 13]. However, the prognostic significance of vascularization and VEGF expression remains controversial [1, 15, 17].

All SEBCs demonstrated VEGF expression, with strong expression in 53.3% (16/30), moderate in 36.6% (11/30), and weak in only 10.0% (3/30). In NEBCs, VEGF expression levels were significantly lower (Yates' corrected $\chi^2 = 9.76$, $p = 0.02$). Absence of expression was found in 13.3% (2/15), weak expression in 46.6% (7/15), moderate in 26.6% (4/15), and strong expression in only 13.3% (2/15). Strong VEGF expression was associated with SEBCs ($\chi^2 = 6.6$, $p = 0.01$).

ВИСНОВКИ

Серед низки морфологічних характеристик стромального компонента ВНРГЗ зрілість строми та неоангіогенез мають діагностичне та прогностичне значення.

Незрілий тип строми ВНРГЗ асоціювався з метастазуванням ($\chi^2 = 3,9$, $p < 0,05$). Проте, не встановлено статистично значущої залежності між ВНРГЗ та ННРГЗ за критерієм зрілості строми ($\chi^2 = 0,9$, $p = 0,6$).

Для ВНРГЗ в порівнянні з ННРГЗ є характерним більш виражений неангіогенез за рахунок більш високого показника ЩМС ($p < 0,05$) та експресії VEGF ($p < 0,05$), проте ці показники мають обмежене прогностичне значення та не збільшуються серед метастазуючих ВНРГЗ.

Виразений стромальний компонент РГЗ, (що характеризується як присутність строми в 50% та більше від загальної площі пухлини), спостерігався в $60,0\%$ ВНРГЗ та $46,6\%$ ННРГЗ ($p > 0,05$). Також наявна слабка тенденція до меншого рівня імунотипової інфільтрації ВНРГЗ в порівнянні з ННРГЗ ($p > 0,05$). Виразений стромальний компонент та рівень імунотипової інфільтрації ВНРГЗ мають обмежене прогностичне значення щодо метастазування ВНРГЗ.

CONCLUSIONS

Among the various morphological characteristics of the stromal component in secondary-edematous breast cancer (SEBC), stromal maturity and neoangiogenesis possess diagnostic and prognostic value.

The immature stromal type in SEBC was associated with metastasis ($\chi^2 = 3.9$, $p < 0.05$). However, no statistically significant difference was found between SEBC and non-edematous breast cancer (NEBC) in terms of stromal maturity ($\chi^2 = 0.9$, $p = 0.6$).

Compared to NEBC, SEBC is characterized by more pronounced neoangiogenesis due to higher microvessel density (MVD) ($p < 0.05$) and VEGF expression ($p < 0.05$). However, these indicators have limited prognostic significance and do not increase in metastatic SEBCs.

A pronounced stromal component in BC (defined as $\geq 50\%$ of the total tumor area occupied by stroma) was observed in 60.0% of SEBCs and 46.6% of NEBCs ($p > 0.05$). There was also a slight tendency toward lower immune cell infiltration in SEBCs compared to NEBCs ($p > 0.05$). The presence of a pronounced stromal component and the level of immune cell infiltration in SEBC have limited prognostic value in predicting metastasis.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Ayoub N.M., Jaradat S.K., Al-Shami K.M., Alkhalifa A.E. Targeting Angiogenesis in Breast Cancer: Current Evidence and Future Perspectives of Novel Anti-Angiogenic Approaches. *Frontiers in Pharmacology*. 2022. Vol. 13. Article ID 838133. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.838133>
2. Biffi G., Tuveson D.A. Diversity and Biology of Cancer-Associated Fibroblasts. *Physiological Reviews*. 2021. Vol. 101, № 1. P. 147–176. DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.00048.2019>

REFERENCES

1. Ayoub NM, Jaradat SK, Al-Shami KM, Alkhalifa AE. Targeting Angiogenesis in Breast Cancer: Current Evidence and Future Perspectives of Novel Anti-Angiogenic Approaches. *Frontiers in Pharmacology*. 2022;13:838133. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.838133>
2. Biffi G, Tuveson DA. Diversity and Biology of Cancer-Associated Fibroblasts. *Physiological Reviews*. 2021;101(1):147–76. DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.00048.2019>

3. Chai F, Liang Y, Zhang F, et al. Systematically identify key genes in inflammatory and non-inflammatory breast cancer. *Gene*. 2016. Vol. 575, № 2–3. P. 600–614. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2015.09.025>
4. Chaudhuri S, Thomas S, Munster P. Immunotherapy in breast cancer: A clinician's perspective. *Journal of the National Cancer Center*. 2021. Vol. 1, № 2. P. 47–57. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jncc.2021.01.001>
5. Denkert C, Seither F, Schneeweiss A, et al. Clinical and molecular characteristics of HER2-low-positive breast cancer: pooled analysis of individual patient data from four prospective, neoadjuvant clinical trials. *The Lancet Oncology*. 2021. Vol. 22, № 8. P. 1151–1161. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00301-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00301-6)
6. Elayat G, Selim A. Angiogenesis in breast cancer: insights and innovations. *Clinical and Experimental Medicine*. 2024. Vol. 24, № 1. P. 178. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10238-024-01446-5>
7. Fan M, Wang K, Zhang Y, Ge Y, Lü Z, Li L. Radiogenomic analysis of cellular tumor-stroma heterogeneity as a prognostic predictor in breast cancer. *Journal of Translational Medicine*. 2023. Vol. 21, № 1. Article ID 851. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12967-023-04748-6>
8. Ghannam S.F., Makhlof S., Alsaleem M., et al. The Conflicting Prognostic Role of the Stroma-Tumor Ratio in Breast Cancer Molecular Subtypes. *Modern Pathology*. 2024. Vol. 37, № 12. Article ID 100607. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.modpat.2024.100607>
9. Hagenaars S.C., de Groot S., Cohen D., et al. Tumor-stroma ratio is associated with Miller-Payne score and pathological response to neoadjuvant chemotherapy in HER2-negative early breast cancer. *International Journal of Cancer*. 2021. Vol. 149, P. 1181–1188. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.33700>
10. Hu D, Li Z, Zheng B, et al. Cancer-associated fibroblasts in breast cancer: Challenges and opportunities. *Cancer Communications (London)*. 2022. Vol. 42, № 5. P. 401–434. DOI: <https://doi.org/10.1002/cac2.12291>
11. Huijuan D, Wenting X, Lulu W., et al. Loss of SPRY2 contributes to cancer-associated fibroblasts activation and promotes breast cancer development. *Breast Cancer Research*. 2023. Vol. 25, Article 90. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13058-023-01683-8>
12. Jia Y, Li C, Feng C, et al. Prognostic prediction for inflammatory breast cancer patients using random survival forest modeling. *Translational Oncology*. 2025. Vol. 52, Article 102246. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2024.102246>
13. Lee C.M., Hwang Y., Jeong J.W., et al. BRCA1 mutation promotes sprouting angiogenesis in inflammatory cancer-associated fibroblast of triple-negative breast cancer. *Cell Death Discovery*. 2024. Vol. 10, № 1. Article 5. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41420-023-01768-5>
14. Lugano R., Ramachandran M., Dimberg A. Tumor angiogenesis: causes, consequences, challenges and opportunities. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2020. Vol. 77, P. 1745–1770. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00018-019-03351-7>
15. Madu C.O., Wang S., Madu C.O., Lu Y. Angiogenesis in Breast Cancer Progression, Diagnosis, and Treatment. *Journal of Cancer*. 2020. Vol. 11, № 15. P. 4474–4494. DOI: <https://doi.org/10.7150/jca.44313>
16. Mao Y., Keller E.T., Garfield D.H., et al. Stroma cells in tumor microenvironment and breast cancer. *Cancer Metastasis Reviews*. 2013. Vol. 32, № 1–2. P. 303–315. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10555-012-9415-3>
17. Oshi M., Newman S., Tokumaru Y., et al. Intra-Tumoral Angiogenesis Is Associated with Inflammation, Immune Reaction and Metastatic Recurrence in Breast Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020. Vol. 21, № 18, Article 6708. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21186708>
18. Petrelli F., Viale G., Cabiddu M., Barni S. Prognostic value of different cut-off levels of ki-67 in breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 64,196 patients. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2015. Vol. 153, № 3. P. 477–491. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10549-015-3559-0>
19. Plava J., Burikova M., Cihova M., et al. Chemotherapy-triggered changes in stromal compartment drive tumor invasiveness and progression of breast cancer. *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research*. 2021. Vol. 40, № 1. Article 302. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13046-021-02087-2>
20. Salgado R., Denkert C., Demaria S., et al. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014. *Annals of Oncology*. 2015. Vol. 26, № 2. P. 259–271. DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdl450>
21. Sun T., Wang T., Li X., et al. Tumor-infiltrating lymphocytes provides recent survival information for early-stage HER2-low-positive breast cancer: a large cohort retrospective study. *Frontiers in Oncology*. 2023. Vol. 13, Article 1148228. DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1148228>
22. Van Berckelaer C., Rypens C., van Dam P., et al. Infiltrating stromal immune cells in inflammatory breast cancer are associated with an improved outcome and increased PD-L1 expression. *Breast Cancer Research*. 2019. Vol. 21, Article 28. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13058-019-1108-1>
23. Xu M., Zhang T., Xia R., et al. Targeting the tumor stroma for cancer therapy. *Molecular Cancer*. 2022. Vol. 21, Article 208. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12943-022-01670-1>
24. Yarias-Pulido H., Cimino-Mathews A., Chaher N., et al. The combined presence of CD20+ B cells and PD-L1+ tumor-infiltrating lymphocytes in inflammatory breast cancer is prognostic of improved patient outcome. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2018. Vol. 171, № 2. P. 273–282. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10549-018-4834-7>
3. Chai F, Liang Y, Zhang F, et al. Systematically identify key genes in inflammatory and non-inflammatory breast cancer. *Gene*. 2016;575(2–3):600–14. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2015.09.025>
4. Chaudhuri S, Thomas S, Munster P. Immunotherapy in breast cancer: A clinician's perspective. *Journal of the National Cancer Center*. 2021;1(2):47–57. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jncc.2021.01.001>
5. Denkert C, Seither F, Schneeweiss A, et al. Clinical and molecular characteristics of HER2-low-positive breast cancer: pooled analysis of individual patient data from four prospective, neoadjuvant clinical trials. *The Lancet Oncology*. 2021;22(8):1151–61. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00301-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00301-6)
6. Elayat G, Selim A. Angiogenesis in breast cancer: insights and innovations. *Clinical and Experimental Medicine*. 2024;24(1):178. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10238-024-01446-5>
7. Fan M, Wang K, Zhang Y, Ge Y, Lü Z, Li L. Radiogenomic analysis of cellular tumor-stroma heterogeneity as a prognostic predictor in breast cancer. *Journal of Translational Medicine*. 2023;21(1):851. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12967-023-04748-6>
8. Ghannam SF, Makhlof S, Alsaleem M, et al. The Conflicting Prognostic Role of the Stroma-Tumor Ratio in Breast Cancer Molecular Subtypes. *Modern Pathology*. 2024;37(12):100607. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.modpat.2024.100607>
9. Hagenaars SC, de Groot S, Cohen D, et al. Tumor-stroma ratio is associated with Miller-Payne score and pathological response to neoadjuvant chemotherapy in HER2-negative early breast cancer. *International Journal of Cancer*. 2021;149:1181–8. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.33700>
10. Hu D, Li Z, Zheng B, et al. Cancer-associated fibroblasts in breast cancer: Challenges and opportunities. *Cancer Communications (London)*. 2022;42(5):401–34. DOI: <https://doi.org/10.1002/cac2.12291>
11. Huijuan D, Wenting X, Lulu W, et al. Loss of SPRY2 contributes to cancer-associated fibroblasts activation and promotes breast cancer development. *Breast Cancer Research*. 2023;25:90. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13058-023-01683-8>
12. Jia Y, Li C, Feng C, et al. Prognostic prediction for inflammatory breast cancer patients using random survival forest modeling. *Translational Oncology*. 2025;52:102246. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2024.102246>
13. Lee CM, Hwang Y, Jeong JW, et al. BRCA1 mutation promotes sprouting angiogenesis in inflammatory cancer-associated fibroblast of triple-negative breast cancer. *Cell Death Discovery*. 2024;10(1):5. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41420-023-01768-5>
14. Lugano R, Ramachandran M, Dimberg A. Tumor angiogenesis: causes, consequences, challenges and opportunities. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2020;77:1745–70. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00018-019-03351-7>
15. Madu CO, Wang S, Madu CO, Lu Y. Angiogenesis in Breast Cancer Progression, Diagnosis, and Treatment. *Journal of Cancer*. 2020;11(15):4474–94. DOI: <https://doi.org/10.7150/jca.44313>
16. Mao Y, Keller ET, Garfield DH, et al. Stroma cells in tumor microenvironment and breast cancer. *Cancer Metastasis Reviews*. 2013;32(1–2):303–15. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10555-012-9415-3>
17. Oshi M, Newman S, Tokumaru Y, et al. Intra-Tumoral Angiogenesis Is Associated with Inflammation, Immune Reaction and Metastatic Recurrence in Breast Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(18):6708. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21186708>
18. Petrelli F, Viale G, Cabiddu M, Barni S. Prognostic value of different cut-off levels of ki-67 in breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 64,196 patients. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2015;153(3):477–91. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10549-015-3559-0>
19. Plava J, Burikova M, Cihova M, et al. Chemotherapy-triggered changes in stromal compartment drive tumor invasiveness and progression of breast cancer. *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research*. 2021;40(1):302. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13046-021-02087-2>
20. Salgado R, Denkert C, Demaria S, et al. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014. *Annals of Oncology*. 2015;26(2):259–71. DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdl450>
21. Sun T, Wang T, Li X, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes provides recent survival information for early-stage HER2-low-positive breast cancer: a large cohort retrospective study. *Frontiers in Oncology*. 2023;13:1148228. DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1148228>
22. Van Berckelaer C, Rypens C, van Dam P, et al. Infiltrating stromal immune cells in inflammatory breast cancer are associated with an improved outcome and increased PD-L1 expression. *Breast Cancer Research*. 2019;21:28. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13058-019-1108-1>
23. Xu M, Zhang T, Xia R, et al. Targeting the tumor stroma for cancer therapy. *Molecular Cancer*. 2022;21:208. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12943-022-01670-1>
24. Yarias-Pulido H, Cimino-Mathews A, Chaher N, et al. The combined presence of CD20+ B cells and PD-L1+ tumor-infiltrating lymphocytes in inflammatory breast cancer is prognostic of improved patient outcome. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2018;171(2):273–82. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10549-018-4834-7>

25. Zhai Q., Fan J., Lin Q., et al. Tumor stromal type is associated with stromal PD-L1 expression and predicts outcomes in breast cancer. *PLoS One*. 2019. Vol. 14, № 10. Article e0223325. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0223325>

25. Zhai Q., Fan J., Lin Q., et al. Tumor stromal type is associated with stromal PD-L1 expression and predicts outcomes in breast cancer. *PLoS One*. 2019;14(10):e0223325. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0223325>

Перспективи подальших досліджень

Prospects for further research

Подальше покращення морфологічної діагностики на тлі ПХТ у хворих на ВНРГЗ.

Further improvement of morphological diagnostics during chemotherapy in patients with secondary-edema breast cancer.

Конфлікт інтересів

Conflict of interest

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

The authors state no conflict of interest.

Інформація про фінансування

Funding information

Фінансування видатками Державного бюджету України.
Стаття є фрагментом планової науково-дослідної роботи Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України» «Розробити програму комплексного лікування хворих на вторинно-набряковий рак грудної залози з урахуванням механізмів патогенезу запального і набрякового компонентів агресивності пухлинного процесу», номер державної реєстрації: 0118U001712, шифр теми: НАМН 03.18, прикладна, термін виконання: 2018–2020 рр., керівник – директор Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», доктор медичних наук, професор М.В. Красносельський.

Financed by the state budget of Ukraine.
The paper is a fragment of the planned research project of State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» «Development of the program of comprehensive treatment for patients with secondary edematous breast cancer with consideration for mechanisms of pathogenesis of the inflammatory and edematous components of the aggressiveness of the tumor process», state registration number: 0118U001712, code: NAMS 03.18, applied, period for performance: 2018–2020, led by Director of State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Doctor of Medical Sciences, Professor M.V. Krasnoselskyi.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Білий Олександр Миколайович – кандидат медичних наук, доцент кафедри онкології, радіології та радіаційної медицини Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна, старший науковий співробітник відділення онкологічної хірургії Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», вул. Григорія Сковороди, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024;
e-mail: abely@ukr.net
моб.: +38 (067) 280-73-89
Внесок автора: збір, обробка, аналіз інформації, написання тексту статті.

Bilyi Oleksandr Mykolayovych – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the department of Oncology, Radiology and Radiation Medicine V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Health of Ukraine, Senior researcher of the Department of Oncological Surgery of the State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 82 Hryhoriia Skovorody Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;
e-mail: abely@ukr.net
tel.: +38 (067) 280-73-89
Author's contribution: collecting, processing and analyzing information, writing the article.

Яковцова Ірина Іванівна – доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри патологічної анатомії та судово-медичної експертизи Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; просп. Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: docpathomorph@gmail.com
моб.: +38 (067) 571-18-11
Внесок автора: збір, обробка, аналіз інформації.

Yakovtsova Iryna Ivanivna – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy and Forensic Examination of Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 4 Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: docpathomorph@gmail.com
tel.: +38 (067) 571-18-11
Author's contribution: collecting, processing and analyzing information.

Івахно Ігор Володимирович – кандидат медичних наук, доцент кафедри патологічної анатомії та судово-медичної експертизи Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; просп. Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: igorv.ivakhno@gmail.com
моб.: +38 (095) 665-39-91
Внесок автора: збір, обробка, аналіз інформації.

Ivakhno Ihor Volodymyrovych – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy and Forensic Medical Examination of the Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 4 Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: igorv.ivakhno@gmail.com
tel.: +38 (095) 665-39-91
Author's contribution: collecting, processing and analyzing information.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
20.01.2025

Отримано після рецензування
Received after review
21.02.2025

Прийнято до друку
Accepted for printing
23.02.2025

Опубліковано
Published
28.02.2025

DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-52-11>
УДК: 575.1+616-056.7]:616.2:616-053



Синдром Ніймегена в педіатричній практиці (огляд літератури та власне спостереження)

Губанов А.Д.¹, <https://orcid.org/0009-0008-6723-9901>, e-mail: Wolverinegubanov@gmail.com
Коноплицький В.С.², <https://orcid.org/0000-0001-9525-1547>, e-mail: skonoplytsky@gmail.com
Погорилий В.В.², <https://orcid.org/0000-0001-5317-5216>, e-mail: pogoriliy@vnm.edu.ua
Тихолаз О.В.², <https://orcid.org/0000-0001-5022-2611>, e-mail: tykholaz.ov@vnm.edu.ua
Сасюк А.І.², <https://orcid.org/0000-0001-7454-2986>, e-mail: spchirurg1976@gmail.com
Лойко Є.Є.², <https://orcid.org/0000-0003-3719-186X>, e-mail: Loikoe@gmail.com
Михальчук Т.І.², <https://orcid.org/0000-0002-6396-470X>, e-mail: madagaskar14@ukr.net
Димчина Ю.А.², <https://orcid.org/0000-0001-7055-0866>, e-mail: dymchina.ylia@gmail.com
Коробко Ю.Є.², <https://orcid.org/0000-0002-3299-878X>, e-mail: lundqist@gmail.com
Пасічник О.В.², <https://orcid.org/0000-0001-8302-3520>, e-mail: Zedmaxstorm7@gmail.com

¹Комунальне некомерційне підприємство «Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня
Вінницької обласної ради», Вінниця, Україна

²Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова
Міністерства охорони здоров'я України, Вінниця, Україна

Nijmegen breakage syndrome in pediatric practice (literature review and personal observation)

Hubanov A.D.¹, <https://orcid.org/0009-0008-6723-9901>, e-mail: Wolverinegubanov@gmail.com
Konoplytskyi V.S.², <https://orcid.org/0000-0001-9525-1547>, e-mail: skonoplytsky@gmail.com
Pohoriliy V.V.², <https://orcid.org/0000-0001-5317-5216>, e-mail: pogoriliy@vnm.edu.ua
Tykholaz O.V.², <https://orcid.org/0000-0001-5022-2611>, e-mail: tykholaz.ov@vnm.edu.ua
Sasiuk A.I.², <https://orcid.org/0000-0001-7454-2986>, e-mail: spchirurg1976@gmail.com
Loiko Ye.Ye.², <https://orcid.org/0000-0003-3719-186X>, e-mail: Loikoe@gmail.com
Mykhalchuk T.I.², <https://orcid.org/0000-0002-6396-470X>, e-mail: madagaskar14@ukr.net
Dymchyna Yu.A.², <https://orcid.org/0000-0001-7055-0866>, e-mail: dymchina.ylia@gmail.com
Korobko Yu.Ye.², <https://orcid.org/0000-0002-3299-878X>, e-mail: lundqist@gmail.com
Pasichnyk O.V.², <https://orcid.org/0000-0001-8302-3520>, e-mail: Zedmaxstorm7@gmail.com

¹Communal non-commercial enterprise «Vinnytsia Regional Pediatric Clinical Hospital»
of the Vinnytsia Regional Council, Vinnytsya, Ukraine

²National Pirogov Memorial Medical University
of the Ministry of Health of Ukraine, Vinnytsya, Ukraine

Ключові слова:

синдром Ніймегена, хірургічні ускладнення, імунodefіцит, інфекція, дихальні шляхи, лейкемія, деструктивна пневмонія, злоякісні новоутворення, аутосомно-рецесивне захворювання.

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Синдром Ніймегена – рідкісне аутосомно-рецесивне захворювання, яке характеризується мікроцефалією, специфічними рисами обличчя, імунodefіцитом та підвищеною схильністю до злоякісних новоутворень.

Мета роботи – висвітлити важливі патології синдрому Ніймегена в педіатричній практиці, продемонструвати власний досвід на клінічному випадку.

Матеріали і методи. Проведено аналіз та узагальнення результатів наукових досліджень за 1985–2025 роки, відібраних на основі інформаційного пошуку у наукометричних базах даних Scopus, Web of Science, PubMed, MEDLINE, Google Scholar за ключовими словами «Nijmegen breakage syndrome», «immunodeficiency», «clinical features», «laboratory features», «genotype», «phenotype». Найбільша кількість статей була представлена клінічними дослідженнями та презентацією клінічних випадків – 73%, для огляду літератури також були отримані дані із джерел літератури, що містили огляди літератури – 27%. У статті найчастіше були використані джерела літератури за 2022–2024 рр.

Результати та їх обговорення. Синдром Ніймегена, спричинений мутаціями в гені NBN, який кодує білок нібрин, важливий для репарації дволанцюгових розривів ДНК. Найпоширенішою мутацією є делеція 5 пар основ (657del5), яка призводить до нестабільності геному та підвищеної чутливості до іонізуючого

Для кореспонденції:

Коноплицький Віктор Сергійович
Вінницький національний медичний
університет ім. М.І. Пирогова Мініс-
терства охорони здоров'я України,
кафедра дитячої хірургії;
вул. Пирогова, буд. 56, м. Вінниця,
Україна, 21000;
e-mail: vkonoplytsky@gmail.com

© Губанов А.Д., Коноплицький В.С.,
Погорілий В.В., Тихолаз О.В.,
Сасюк А.І., Лойко Є.Є., Михальчук Т.І.,
Димчина Ю.А., Коробко Ю.Є.,
Пасічник О.В., 2025

випромінювання. Батьки дітей із цим синдромом є гетерозиготними носіями мутації, причому ризик народження хворої дитини становить 25% у випадку, якщо обидва батьки є носіями дефектного гена. Хромосомна нестабільність з характерними перебудовами периферичних Т-лімфоцитів у вигляді інверсій і транслокацій із залученням хромосом 7 та 14, чутливість клітин до іонізуючого випромінювання *in vitro* – все це є характерними ознаками даного захворювання, які мають важливе діагностичне значення. Виявлення мутацій в обох алелях гена нібрину є остаточним дослідженням при постановці діагнозу. Більшість пацієнтів із синдромом Ніймегена мають слов'янське походження, тому цю мутацію стали називати «слов'янською мутацією». В нашій роботі представлений клінічний випадок синдрому Ніймегена у пацієнта із бактеріальною деструкцією легень. Підвищена чутливість до іонізуючого випромінювання є окремим фактором ризику для пацієнтів із синдромом Ніймегена. Через часті бактеріальні інфекції діти цієї групи нерідко піддаються множинним рентгенографічним дослідженням, що може сприяти виникненню злоякісних процесів або ускладненому перебігу уже існуючих злоякісних процесів, зокрема лейкомії та лімфом.

Висновки. Синдром Ніймегена є рідкісним генетичним захворюванням, яке потребує мультидисциплінарного підходу для його діагностики та лікування. Актуальність подальших досліджень зумовлена необхідністю більш глибокого розуміння патогенезу синдрому Ніймегена та розробки нових стратегій комплексного лікування даного патологічного стану у дітей. Клінічний випадок, представлений у нашій роботі, демонструє важливість всебічного аналізу та ґрунтовного підходу для своєчасної діагностики і лікування рідкісного захворювання, яке може бути «випадковою знахідкою» в практиці лікарів різних спеціальностей.

Для цитування:

Губанов А.Д., Коноплицький В.С., Погорілий В.В., Тихолаз О.В., Сасюк А.І., Лойко Є.Є., Михальчук Т.І., Димчина Ю.А., Коробко Ю.Є., Пасічник О.В. Синдром Ніймегена в педіатричній практиці (огляд літератури та власне спостереження). *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина*. 2025. Т. 33. № 1(52). С. 124–135. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-52-11>

Key words:

Nijmegen breakage syndrome, surgical complications, immunodeficiency, infection, respiratory tract, leukemia, destructive pneumonia, malignant neoplasms, autosomal recessive disease.

For correspondence:

Konoplytskyi Viktor Serhiiovych
National Pirogov Memorial Medical Uni-
versity of the Ministry of Health of Ukraine,
Department of Pediatric Surgery;
56 Pyrohova Str., Vinnytsia, Ukraine,
21000;
e-mail: vkonoplytsky@gmail.com

© Hubanov A.D., Konoplytskyi V.S.,
Pohorilyi V.V., Tykholaz O.V., Sasiuk A.I.,
Loiko Ye.Ye., Mykhalchuk T.I.,
Dymchyna Yu.A., Korobko Yu.Ye.,
Pasichnyk O.V., 2025

ABSTRACT

Background. Nijmegen breakage syndrome is a rare autosomal recessive disease characterized by microcephaly, specific facial features, immunodeficiency, and an increased susceptibility to malignancies.

Purpose – is to highlight the importance of the pathology of Nijmegen breakage syndrome in pediatric practice, to demonstrate one's own experience in a clinical case.

Materials and methods. An analysis and generalization of the results of scientific research for 1985–2025, selected on the basis of an information search in the scientometric databases Scopus, Web of Science, PubMed, MEDLINE, Google Scholar using the keywords «Nijmegen breakage syndrome», «immunodeficiency», «clinical features», «laboratory features», «genotype», «phenotype», was carried out. The majority of articles were represented by clinical studies and case presentations (73%). For the literature review, data were also obtained from sources containing literature reviews (27%). The most frequently cited sources in the article were from the years 2022–2024.

Results and discussion. Nijmegen breakage syndrome is caused by mutations in the NBN gene, which encodes the protein nibrin, which is important for the repair of double-stranded DNA breaks. The most common mutation is a 5-base pair deletion (657del5), which leads to genomic instability and increased sensitivity to ionizing radiation. Parents of children with this syndrome are heterozygous carriers of the mutation, and the risk of having an affected child is 25% if both parents are carriers of the defective gene. Chromosomal instability with characteristic rearrangements of peripheral T-lymphocytes in the form of inversions and translocations involving chromosomes 7 and 14, sensitivity of cells to ionizing radiation *in vitro* – all these are characteristic features of this disease that have important diagnostic value. Detection of mutations in both alleles of the nibrin gene is the final study in making the diagnosis. Most patients with Nijmegen breakage syndrome are of Slavic origin, so this mutation began to be called the «Slavic mutation». Our work presents a clinical case of Nijmegen breakage syndrome in a patient with bacterial destruction of the lungs. Increased sensitivity to ionizing radiation is a separate risk factor for patients with Nijmegen breakage syndrome. Due to frequent bacterial infections, children in this group are often subjected to multiple X-ray examinations, which can contribute to the emergence of malignant processes or the complicated course of already existing malignant processes, in particular leukemia and lymphoma.

Conclusions. Nijmegen breakage syndrome is a rare genetic disease that requires a multidisciplinary approach for its diagnosis and treatment. The relevance of further research is due to the need for a deeper understanding of the pathogenesis

of Nijmegen breakage syndrome and the development of new strategies for the comprehensive treatment of this pathological condition in children. The clinical case presented in our work demonstrates the importance of a comprehensive analysis and a thorough approach for the timely diagnosis and treatment of a rare disease, which may be an «incidental finding» in the practice of doctors of various specialties.

For citation:

Hubanov AD, Konopliyskiy VS, Pohorilyi VV, Tykholaz OV, Sasiuk AI, Loiko YeYe, Mykhalchuk TI, Dymchyna YuA, Korobko YuYe, Pasichnyk OV. Nijmegen breakage syndrome in pediatric practice (literature review and personal observation). *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine*. 2025;33(1(52)):124–135. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-52-11>

ВСТУП

Синдром Ніймегена – рідкісне аутосомно-рецесивне захворювання, яке характеризується мікроцефалією, специфічними рисами обличчя, імунodefіцитом та підвищеною схильністю до злоякісних новоутворень. Цей синдром вперше описано в 1981 р. в місті Неймеген, Нідерланди [1].

Незважаючи на рідкісність, це захворювання становить значний виклик для медицини, оскільки воно пов'язане з підвищеним ризиком онкологічних захворювань та імунodefіцитом, що ускладнює лікування та знижує тривалість життя пацієнтів. Важливість ранньої діагностики та генетичного скринінгу є ключовою у боротьбі з синдромом Ніймегена. Завдяки сучасним досягненням у медицині та генетиці стає можливим покращення якості життя пацієнтів, а також розробка ефективних методів лікування та підтримувальної терапії. Лікування є переважно симптоматичним і включає контроль інфекцій, регулярний онкологічний моніторинг та застосування індивідуально підібраної імунотерапії. У перспективі ведуться дослідження щодо можливості застосування генотерапії та нових методів лікування, які можуть допомогти покращити прогноз для пацієнтів із синдромом Ніймегена. Синдром Ніймегена, спричинений мутаціями в гені NBN, який кодує білок нібрин, важливий для репарації дволанцюгових розривів ДНК. Найпоширенішою мутацією є делеція 5 пар основ (657del5), яка призводить до нестабільності геному та підвищеної чутливості до іонізуючого випромінювання. Батьки дітей із цим синдромом є гетерозиготними носіями мутації, причому ризик народження хворої дитини становить 25% у випадку, якщо обидва батьки є носіями дефектного гена [2].

В даній статті розглянуті причини, симптоматика, діагностика та можливі шляхи лікування даного рідкісного захворювання на основі даних джерел літератури та власного досвіду, що описаний у клінічному випадку.

Мета роботи – висвітлити важливість патології синдрому Ніймегена в педіатричній практиці, продемонструвати власний досвід на клінічному випадку.

INTRODUCTION

Nijmegen breakage syndrome is a rare autosomal recessive disorder characterized by microcephaly, distinctive facial features, immunodeficiency, and an increased susceptibility to malignancy. The syndrome was first described in 1981 in Nijmegen, Netherlands [1].

Nijmegen syndrome is a rare autosomal recessive disorder characterized by microcephaly, distinctive facial features, immunodeficiency, and an increased susceptibility to malignancy. The syndrome was first described in 1981 in Nijmegen, Netherlands [1]. Despite its rarity, this disease poses a significant challenge for medicine, as it is associated with an increased risk of cancer and immunodeficiency, which complicates treatment and reduces the life expectancy of patients. The importance of early diagnosis and genetic screening is key in the fight against Nijmegen syndrome. Thanks to modern advances in medicine and genetics, it is possible to improve the quality of life of patients, as well as to develop effective methods of treatment and supportive therapy. Treatment is mainly symptomatic and includes infection control, regular oncological monitoring, and the use of individually tailored immunotherapy. In the future, research is underway into the possibility of gene therapy and new treatments that may help improve the prognosis for patients with Nijmegen syndrome. Nijmegen syndrome is caused by mutations in the NBN gene, which encodes the protein nibrin, which is important for the repair of double-stranded DNA breaks. The most common mutation is a 5-base pair deletion (657del5), which leads to genomic instability and increased sensitivity to ionizing radiation. Parents of children with this syndrome are heterozygous carriers of the mutation, and the risk of having an affected child is 25% if both parents are carriers of the defective gene [2].

This article will examine the causes, symptoms, diagnosis, and possible treatment options for this rare disease based on data from literature sources and my own experience, which is described in a clinical case.

Objective – is to highlight the importance of the pathology of Nijmegen breakage syndrome in pediatric practice, to demonstrate one's own experience in a clinical case.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проведено аналіз та узагальнення результатів наукових досліджень за 1985–2025 роки, відібраних на основі інформаційного пошуку у наукометричних

MATERIALS AND METHODS

An analysis and generalization of the results of scientific research for 1985 – 2025, selected on the basis of an information search in the scientometric databases

базах даних Scopus, Web of Science, PubMed, MEDLINE, Google Scholar за ключовими словами «Nijmegen breakage syndrome», «immunodeficiency», «clinical features», «laboratory features», «genotype», «phenotype». Найбільша кількість статей була представлена клінічними дослідженнями та презентацією клінічних випадків – 73%, для огляду літератури також були отримані дані із джерел літератури, що містили огляди літератури – 27%. В статті найчастіше були використанні джерела літератури 2022–2024 рр.

Scopus, Web of Science, PubMed, MEDLINE, Google Scholar using the keywords «Nijmegen breakage syndrome», «immunodeficiency», «clinical features», «laboratory features», «genotype», «phenotype», was carried out. The majority of articles were represented by clinical studies and case presentations (73%). For the literature review, data were also obtained from sources containing literature reviews (27%). The most frequently cited sources in the article were from the years 2022–2024.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

RESULTS AND DISCUSSION

Основні клінічні ознаки синдрому Ніймеген включають: мікроцефалію; дизморфічні риси обличчя; затримку фізичного та розумового розвитку; статеву дисфункцію; імунодефіцит (схильність до рецидивуючих інфекцій дихальних шляхів та інших органів через дефекти в гуморальному та клітинному імунітеті); пігментні аномалії шкіри (плями кольору «кави з молоком», ділянки вітиліго); підвищений ризик злоякісних новоутворень (особливо лімфом та лейкозів, які діагностуються у 40–67% пацієнтів) [3–5].

Мікроцефалія є швидкопрогресуючою і проявляється, як зменшення потиличної окружності до –2 стандартних відхилень від середнього порівняно зі здоровою популяцією того ж віку та статі. Мікроцефалія при синдромі Ніймегена є швидко прогресуючою [6]. При народженні переднє тім'ячко, як правило, закривається протягом перших кількох тижнів життя. Важливо, що мікроцефалія може бути замаскована гідроцефалією із наявністю надзвичайно великих субарахноїдальних кіст [7].

Діагностика синдрому Ніймегена базується на клінічних, лабораторних та генетичних дослідженнях: наявність мікроцефалії, характерних рис обличчя, рецидивуючих інфекцій, лімфопенія, зниження рівнів імуноглобулінів (IgG, IgA), підвищена хромосомна нестабільність при експозиції радіації. Діагноз синдрому Ніймегена підтверджується виявленням мутації 657del5 у гені NBN [8, 9].

Зовнішній вигляд обличчя характеризується похилим лобом, мікрогнатією, характерним є дзьобоподібний або видовжений ніс, косоокість. В літературних джерелах вищеописані характеристики обличчя описані, як «пташине» обличчя [10].

У деяких пацієнтів відмічається затримка психомоторного розвитку. Затримка розвитку мови є поширеною серед даної групи пацієнтів, і для виправлення проблем з артикуляцією обов'язково необхідно залучати лікаря логопеда. Довготривалі спостереження дослідників свідчать, що когнітивний розвиток у дітей із синдромом Ніймегена є динамічним процесом: на ранніх стадіях він, як правило, залишається близьким до середнього, але поступове погіршення спостерігається під час шкільного віку.

Зазвичай дівчата із синдромом Ніймегена мають відставання у статевому дозріванні, що проявляється у пубертатному періоді розвитку. Це пов'язано із низькими рівнями 17 β -естрадіолу та високими концентраціями фолікулоstimулюючого та лютеїнізуючого гормонів. Статевий розвиток у хлопчиків зазвичай не відрізняється від однолітків [11]. У більшості па-

The main clinical features of Nijmegen breakage syndrome include: microcephaly; dysmorphic facial features; delayed physical and mental development; sexual dysfunction; immunodeficiency (prone to recurrent infections of the respiratory tract and other organs due to defects in humoral and cellular immunity); pigmentary abnormalities of the skin (spots of the color «cafe with milk», areas of vitiligo); increased risk of malignant neoplasms (especially lymphomas and leukemias, which are diagnosed in 40–67% of patients) [3–5].

Microcephaly is rapidly progressive and manifests as a reduction in occipital circumference to –2 standard deviations from the mean compared with a healthy population of the same age and sex. Microcephaly in Nijmegen breakage syndrome is rapidly progressive [6]. At birth, the anterior fontanelle usually closes within the first few weeks of life. Importantly, microcephaly may be masked by hydrocephalus with the presence of unusually large subarachnoid cysts [7].

The diagnosis of Nijmegen breakage syndrome is based on clinical, laboratory and genetic studies: the presence of microcephaly, characteristic facial features, recurrent infections, lymphopenia, decreased immunoglobulin levels (IgG, IgA), increased chromosomal instability upon radiation exposure. The diagnosis of Nijmegen breakage syndrome is confirmed by the detection of the 657del5 mutation in the NBN gene [8, 9].

The facial appearance is characterized by a sloping forehead, micrognathia, a beak-shaped or elongated nose, and strabismus. In literary sources, the above facial characteristics are described as «bird» face [10].

Some patients have delayed psychomotor development. Delayed speech development is common among this group of patients, and to correct articulation problems, it is imperative to involve a speech therapist. Long-term observations of researchers indicate that cognitive development in children with Nijmegen breakage syndrome is a dynamic process: in the early stages it usually remains close to average, but a gradual deterioration is observed during school age.

Girls with Nijmegen breakage syndrome typically have delayed puberty, which manifests itself during the pubertal development period. This is associated with low levels of 17 β -estradiol and high concentrations of follicle-stimulating and luteinizing hormones. Sexual development in boys is usually no different from that of their peers [11]. Most patients, according to MRI or autopsy data, have hydrocephalus and hypoplasia of the frontal lobes. In general, the mass and volume of the frontal lobes are half the normal age-related values.

цієнтів за даними МРТ або розтинів тіла відмічається гідроцефалія, гіпоплазія лобних часток. Загалом, маса та об'єм лобних часток вдвічі менші за нормальні вікові показники. Часто у пацієнтів із даною патологією простежується аплазія або гіпоплазія мозолистого тіла, субарахноїдальні кісти [12].

Скелетні аномалії, такі як клинодактилія V пальців та часткова синдактилія II та III пальців, зустрічаються приблизно у половини пацієнтів [12, 47]. Більш рідкими явищами при синдромі Ніймегена є полідактилія, відсутність або гіпоплазія пальця кисті, гіпоплазія стегон, агенезія ребра, крижової кістки [13].

З боку шкірних покривів у 50–70% пацієнтів спостерігається витиліго. Рідше трапляються саркоїдоподібні гранулематозні ураження, які найчастіше локалізуються на обличчі, кінцівках, і часто передують розвитку В-клітинної лімфоми. Волосся у таких пацієнтів як правило тонке і рідке в грудному та ранньому дитинстві, але покращується з віком. Волосся сірого кольору може з'явитися ще в другому чи третьому десятилітті життя [14–16].

Вроджені аномалії нирок, такі як гіпоплазія/аплазія нирки, підковоподібна нирка або подвоєння нирки, дистопія нирки – відносно часті у пацієнтів із синдромом Ніймегена. Ці дефекти також можуть бути пов'язані з гідронефрозом та сприяти інфекціям у сечовивідній системі, особливо у пацієнтів з дефектним імунним захистом. Досить рідко зустрічаються гіпоспадії, крипторхізм, уретро-анальні нориці, атрезія анусу [17–19].

Хромосомна нестабільність з характерними перебудовами периферичних Т-лімфоцитів у вигляді інверсій і транслокацій із залученням хромосом 7 та 14, чутливість клітин до іонізуючого випромінювання *in vitro* – все це є характерними ознаками даного захворювання, які мають важливе діагностичне значення. Виявлення мутацій в обох алелях гена нібрину є остаточним дослідженням при встановленні діагнозу. Більшість пацієнтів із синдромом Ніймегена мають слов'янське походження, тому цю мутацію стали називати «слов'янською мутацією». Підвищена чутливість до іонізуючого випромінювання є окремим фактором ризику для пацієнтів із синдромом Ніймегена. Через часті бактеріальні інфекції діти цієї групи нерідко піддаються множинним рентгенографічним дослідженням, що може сприяти виникненню злоякісних процесів або ускладненому перебігу уже існуючих злоякісних процесів, зокрема лейкої та лімфом [2, 20–24].

На даний час відсутні чітко визначені передумови виникнення деструктивних пневмоній у дітей України, які б могли допомогти лікарям первинної ланки медичної допомоги вчасно та правильно встановити діагноз та направити на госпіталізацію у спеціалізовані лікувальні заклади з метою призначення адекватної терапії.

У нашій роботі представлений клінічний випадок синдрому Ніймегена у пацієнта із бактеріальною деструкцією легень.

Дитина п'яти років доставлена бригадою швидкої медичної допомоги до приймального відділення дитячої обласної лікарні зі скаргами на загальну слабкість, задишку та частий кашель.

Often, patients with this pathology have aplasia or hypoplasia of the corpus callosum, subarachnoid cysts [12].

Skeletal abnormalities, such as clinodactyly of the fifth digit and partial syndactyly of the second and third digits, occur in approximately half of patients [12, 47]. Less common manifestations in Nijmegen breakage syndrome is characterized by polydactyly, absence or hypoplasia of the first finger, hypoplasia of the hips, agenesis of the ribs, sacrum [13].

Vitiligo is observed in 50–70% of patients on the skin. Sarcoid-like granulomatous lesions are less common, most often localized on the face and extremities, which often precede the development of B-cell lymphoma. The hair of such patients is usually thin and sparse in infancy and early childhood, but improves with age. Gray hair may appear as early as the second or third decade of life [14–16].

Congenital renal anomalies, such as renal hypoplasia/aplasia, horseshoe kidney or kidney duplication, and renal dystopia, are relatively common in patients with Nijmegen breakage syndrome. These defects may also be associated with hydronephrosis and contribute to urinary tract infections, especially in patients with impaired immune defenses. Hypospadias, cryptorchidism, urethro-anal fistulas, and anal atresia are relatively rare [17–19].

Chromosomal instability with characteristic rearrangements of peripheral T-lymphocytes in the form of inversions and translocations involving chromosomes 7 and 14, sensitivity of cells to ionizing radiation *in vitro* – all these are characteristic features of this disease that have important diagnostic value. Detection of mutations in both alleles of the *nibrin* gene is the final study in making the diagnosis. Most patients with Nijmegen breakage syndrome are of Slavic origin, so this mutation began to be called the «Slavic mutation». Increased sensitivity to ionizing radiation is a separate risk factor for patients with Nijmegen breakage syndrome. Due to frequent bacterial infections, children in this group are often subjected to multiple X-ray examinations, which can contribute to the emergence of malignant processes or the complicated course of already existing malignant processes, in particular leukemia and lymphomas [2, 20–24].

Currently, there are no clearly defined prerequisites for the occurrence of destructive pneumonia in children in Ukraine that could help primary care physicians to timely and correctly establish a diagnosis and refer for hospitalization to specialized medical institutions in order to prescribe adequate therapy.

Our paper presents a clinical case of Nijmegen breakage syndrome in a patient with bacterial lung destruction.

5 year old child was taken from ambulance to the emergency department of the children's regional hospital with complaints of general weakness, shortness of breath, and frequent cough.

Objectively: the general condition of the patient is of moderate severity, the child is restless, body temperature is 37.6°C, tachypnea (respiratory rate is 30–32/min). The right half of the chest is lagging behind in the act of breathing. Phenotypically, microcephaly, «bird-like face», and a sloping chin were observed. There is a significant deficit of body weight, lag in physical and psycho-speech development, the child is non-contact,

Об'єктивно: загальний стан середнього ступеня тяжкості, дитина неспокійна, температура тіла 37,6°C, тахіпноє (частота дихання 30–32/хв). Права половина грудної клітки відставала в акті дихання. Фенотипово спостерігалась мікроцефалія, «птахоподібне обличчя», скошене підборіддя. Наявний значний дефіцит маси тіла, відставання у фізичному та психомовленнєвому розвитку, дитина неконтактна, капризна. Аускультативно зліва вислуховувалось жорстке дихання, справа – дихання різко ослаблене. Перкуторно справа відмічається виражене вкорочення над усією правою легенею. За даними рентгенографії органів грудної клітки – тотальне гомогенне затемнення правого гемитораксу, зміщення органів середостіння вліво (рис. 1).



Рис. 1. Рентгенографія органів грудної клітки у вертикальному положенні при госпіталізації
Fig. 1. Chest X-ray in an upright position during hospitalization

За даними УЗД легень та плевральних порожнин відмічались: численні, значних розмірів, вогнища консолидації правої легені, напружений гідроторакс справа, наявність вільної рідини в лівій плевральній порожнині, в перикарді – вільна рідина до 8 мм. У загальному аналізі крові при госпіталізації у стаціонарне відділення відмічався лейкоцитоз – $11,73 \times 10^9/\text{л}$, підвищення рівня ШОЕ до 15 мм/год. Попередній діагноз: правобічна деструктивна пневмонія, двобічний ексудативний плеврит, правобічний напружений гідроторакс. Дихальна недостатність I–II ступеня. Дитина госпіталізована до хірургічного відділення, їй призначено антибактеріальну терапію («Меропенем» та «Амікацин»), інфузійну терапію, інгаляційну терапію. В умовах операційної виконано закрити торакотомію справа, дренажування правої плевральної порожнини – активно евакуйовано 600 мл гнійно-геморагічного вмісту, налагоджено систему пасивного дренажування за Бюлау. За 10 хвилин по плевральному дренажу пасивно виділилось ще 200 мл гнійно-геморагічного вмісту. Виконано закрити торакотомію зліва, дренажування лівої плевральної порожнини – видалено 250 мл гнійного вмісту, налагоджено систему пасивного дренажування за Бюлау.

Враховуючи невідповідність лабораторних даних та клінічного стану, було запідозрено наявність

capricious. Auscultation on the left side revealed harsh breathing, on the right side – breathing was sharply weakened. Percussion on the right side revealed pronounced shortening over the entire right lung. According to the chest X-ray, there is total homogeneous darkening of the right hemithorax, displacement of the mediastinal organs to the left (fig. 1).

According to the ultrasound of the lungs and pleural cavities, the following were noted: numerous, significant foci of consolidation of the right lung, tense hydrothorax on the right, the presence of free fluid in the left pleural cavity, pericardium – free fluid up to 8 mm. In the general blood test during hospitalization in the inpatient department, leukocytosis was noted – $11.73 \times 10^9/\text{l}$, an increase in the ESR level to 15 mm/h. Previous diagnosis: right-sided destructive pneumonia, bilateral exudative pleurisy, right-sided tense hydrothorax. Respiratory failure stage I–II. The child was hospitalized in the surgical department, where antibacterial therapy («Meropenem» and «Amikacin»), infusion therapy, inhalation therapy were prescribed. In the operating room, a closed thoracotomy was performed on the right, drainage of the right pleural cavity – 600 ml of purulent-hemorrhagic contents were actively evacuated, a passive drainage system according to Bulau was established. In 10 minutes, after pleural drainage, another 200 ml of purulent-hemorrhagic contents were passively released. A closed thoracotomy was performed on the left, drainage of the left pleural cavity – 250 ml of purulent contents were removed, a passive drainage system according to Bulau was established.

Given the discrepancy between laboratory data and the child's clinical condition, the child was suspected of

імунодефіцитного стану у дитини. Виконано імунологічне дослідження, за результатами якого виявлено значне зниження загального рівня IgG – 2.7 г/л при нормі 5.04–14.64 г/л. До антибактеріальної терапії було додано внутрішньовенне введення 5% розчину нормального імуноглобуліну G людини в дозі 0,4 г/кг протягом 7 діб. Щоденно відмічалось виділення мутного гнійного вмісту по плевральним дренажам з обох боків до 100–150 мл та ознаки функціонуючої легенево-плевральної норичі справа – скид повітря по плевральному дренажу. Тривалий час утримувалось явище «ригідна легеня» праворуч, у зв'язку з чим дитина переведена на активне цілодобове дренажування правої плевральної порожнини (через «Pleur evac» з тиском 10 мм водного стовпчика) (рис. 2).

having an immunodeficiency state. An immunological study was performed, the results of which revealed a significant decrease in the total level of IgG – 2.7 g/l with a norm of 5.04–14.64 g/l. Intravenous administration of 5% solution of normal human immunoglobulin G at a dose of 0.4 g/kg for 7 days at a dose of 0.4 g/kg was added to antibacterial therapy. Daily discharge of turbid purulent contents through pleural drainages on both sides up to 100–150 ml and signs of a functioning pulmonary-pleural fistula on the right – air discharge through the pleural drainage were noted. The phenomenon of «rigid lung» on the right persisted for a long time, in connection with which the patient was transferred to active 24-hour drainage of the right pleural cavity (via «Pleur evac» with a pressure of 10 mm of water column) (fig. 2).



Рис. 2. Рентгенографія органів грудної клітки у вертикальному положенні, виконана на другий день після встановлення плевральних дренажів з обох боків

Fig. 2. Chest radiograph in an upright position, performed on the second day after the placement of pleural drains on both sides

На третій день терапії було помічено імунну відповідь організму дитини у вигляді зростання лейкоцитозу до $23,93 \times 10^9/\text{л}$, падіння рівня загального білка (38 г/л), гематурія, розвиток нефротичного синдрому. Наростання набряків по всьому тілу. За даними УЗД збільшувався рівень вільної рідини у перикарді до 22 мм (претампонада), поява вільної рідини в черевній порожнині. До лікування було додано ГКС та альбумін в/в.

З огляду на фенотипові дані дитини: мікроцефалія, дефіцит маси тіла, відставання у психофізичному розвитку, анамнез та перебіг захворювання, було запідозрено наявність у дитини синдрому Ніймегена. З метою діагностики було призначено молекулярно-генетичне дослідження крові дитини (результат дослідження планувалось отримати через 10–14 днів). Тим часом, на фоні антибактеріальної терапії, внутрішньовенного введення 5% розчину нормального імуноглобуліну G людини, через тиждень було відмічено різке зростання рівня лейкоцитів: від $50,51 \times 10^9/\text{л}$ до $102 \times 10^9/\text{л}$, протягом двох днів.

За відсутності заключення молекулярно-генетичного дослідження, але при підозрі на наявність у дитини синдрому Ніймегена, що, як було вказано раніше, характеризується підвищеною чутливістю

On the third day of therapy, the child's immune response was observed in the form of an increase in leukocytosis to $23.93 \times 10^9/\text{l}$, a drop in the level of total protein (38 g/l), hematuria, and the development of nephrotic syndrome. Edema increased throughout the body. According to ultrasound, the level of free fluid in the pericardium increased to 22 mm (pretamponade), and free fluid appeared in the abdominal cavity. Glucocorticosteroids and intravenous albumin were added to the treatment.

Taking into account the phenotypic data of the child: microcephaly, body weight deficiency, lag in psychophysical development, history and course of the disease, the child was suspected of having Nijmegen breakage syndrome. For the purpose of diagnosis, a molecular genetic study of the child's blood was prescribed (the results of the study were planned to be received in 10–14 days). Meanwhile, against the background of antibacterial therapy, intravenous administration 5% solution of normal human immunoglobulin G, a week later a sharp increase in the level of leukocytes was noted: from $50.51 \times 10^9/\text{l}$ to $102 \times 10^9/\text{l}$, within two days.

In the absence of a molecular genetic study report, but with a suspicion that the child had Nijmegen breakage syndrome, which, as previously indicated, is characte-

до іонізуючого випромінювання, були різко обмежені променеві методи обстеження.

З метою дослідження кісткового мозку на предмет наявності бластних клітин було прийнято рішення про виконання стеральної пункції. Заключення мієлограми: бластна трансформація кісткового мозку (бласти, що не піддаються морфологічній диференціації – 64,0% при нормі 0,1–1,1%). За результатами генетичного тестування виявлено мутацію 657del5 в гені NBN у гомозиготному стані, що верифікує діагноз дитини: синдром Ніймегена.

Вищеперераховані дані дали підстави сформулювати заключний діагноз: первинний імунodefіцит, синдром Ніймегена, Т-клітинна лімфобластна лейкемія, ФАБ варіант а-2 група високого ризику. Сепсис. Правобічна деструктивна пневмонія. Двобічний ексудативний плеврит. Ексудативний перикардит.

Було розроблено індивідуальний план лікування дитини, який включав інфузійну, антибактеріальну, хіміотерапію («Доксорубіцин», «Вінкрестин» після проведеної циторедукції) та імунотерапію (5% розчин нормального імуноглобуліну G людини) з динамічним моніторингом показників функціонування життєвоважливих систем та органів дитини.

Прогноз для пацієнтів із синдромом Ніймегена залежить від тяжкості клінічних проявів та частоти розвитку злоякісних процесів. Своєчасна діагностика, регулярний моніторинг та відповідне лікування дають можливість зберегти і покращити якість життя, а також збільшити тривалість життя пацієнтів із синдромом Ніймегена [25–28].

ВИСНОВКИ

Синдром Ніймегена є рідкісним генетичним захворюванням, яке потребує мультидисциплінарного підходу для його діагностики та лікування. Актуальність подальших досліджень зумовлена необхідністю більш глибокого розуміння патогенезу синдрому Ніймегена та розробки нових стратегій комплексного лікування даного патологічного стану у дітей.

Клінічний випадок, представлений у нашій роботі, демонструє важливість всебічного аналізу та ґрунтовного підходу для своєчасної діагностики і лікування рідкісного захворювання, яке може бути «випадковою знахідкою» в практиці лікарів різних спеціальностей.

На опис клінічного випадку отримано інформовану згоду батьків дитини.

CONCLUSIONS

Nijmegen breakage syndrome is a rare genetic disease that requires a multidisciplinary approach for its diagnosis and treatment. The relevance of further research is due to the need for a deeper understanding of the pathogenesis of Nijmegen breakage syndrome and the development of new strategies for the comprehensive treatment of this pathological condition in children.

The clinical case presented in our work demonstrates the importance of a comprehensive analysis and a thorough approach for the timely diagnosis and treatment of a rare disease, which may be an «incidental finding» in the practice of doctors of various specialties.

The authors declare no conflict of interest. Informed consent was obtained from the child's parents for the description of the clinical case.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Боярчук О., Костюченко Л., Акопян Г. Синдром Неймегенського розриву: 25-річний досвід діагностики та лікування в Україні. *Кордони в імунології*. 2024. № 15. 428724 с. DOI: <https://doi.org/doi:10.3389/fimmu.2024.1428724>
2. Hasbaoui B.E., Elyajouri A., Abilkassem R., Agadr A. Nijmegen breakage syndrome: case report and review of literature. *Pan African Medical Journal*. 2020. № 35. 85 p. DOI: <https://doi.org/doi:10.11604/pamj.2020.35.85.14746>
3. Varon R., Demuth I., Chrzanowska K.H. Nijmegen Breakage Syndrome. GeneReviews®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle. 1999.
4. Brannock K., Kahwash S.B. A Rare Case of Early T-Precursor Lymphoblastic Lymphoma (ETP-LBL) in a Child With Nijmegen Breakage Syndrome. *Pediatric and Developmental Pathology*. 2024. №27(6). 592–596. DOI: <https://doi.org/doi:10.1177/10935266241255277>

REFERENCES

1. Boyarchuk O., Kostyuchenko L., Hakobyan G. Nijmegen rupture syndrome: 25-year experience in diagnosis and treatment in Ukraine. *Frontiers in Immunology*. 2024;15:428724. (In Ukrainian). DOI: <https://doi.org/doi:10.3389/fimmu.2024.1428724>
2. Hasbaoui BE, Elyajouri A, Abilkassem R, Agadr A. Nijmegen breakage syndrome: case report and review of literature. *Pan African Medical Journal*. 2020;35:85. DOI: <https://doi.org/doi:10.11604/pamj.2020.35.85.14746>
3. Varon R, Demuth I, Chrzanowska KH. Nijmegen Breakage Syndrome. GeneReviews®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle. 1999.
4. Brannock K, Kahwash SB. A Rare Case of Early T-Precursor Lymphoblastic Lymphoma (ETP-LBL) in a Child With Nijmegen Breakage Syndrome. *Pediatric and Developmental Pathology*. 2024;27(6):592–596. DOI: <https://doi.org/doi:10.1177/10935266241255277>

5. Arroyo-Carrera I, Solo de Zaldivar-Tristancho M., García Navas-Núñez V.D., Ramajo-Polo A., Gutiérrez-Agujetas M. Síndrome de rotura de Varsovia: una causa de microcefalia congénita y sordera neurosensorial. *Revista de Neurología*. 2023; № 76(3). P. 111–115. DOI: <https://doi.org/doi:10.33588/rn.7603.2022165>
6. Chrzanowska K.H., Gregorek H., Dembowska-Bagińska B., Kalina M.A., Digweed M. Nijmegen breakage syndrome (NBS). *Orphanet journal of rare diseases*. 2012; № 7. 13 p. DOI: <https://doi.org/doi:10.1186/1750-1172-7-13>
7. Chrzanowska K.H., Stumm M., Bekiesiska-Figatowska M., et al. Atypical clinical picture of the Nijmegen breakage syndrome associated with developmental abnormalities of the brain. *Journal of medical genetics*. 2001; № 38(1). 3 p. DOI: <https://doi.org/doi:10.1136/jmg.38.1.e3>
8. Szeliga A., Zysnarska A., Szklarska Z., et al. A case of premature ovarian insufficiency in Nijmegen breakage syndrome patient and review of literature. From gene mutation to clinical management. *Gynecological Endocrinology*. 2019; № 35(11). P. 999–1002. DOI: <https://doi.org/doi:10.1080/09513590.2019.1626366>
9. Muciek A., Mocarska M., Orlowska A., Strakowska K., Opalska L., Maryńczak A., Nitschke N. Nijmegen breakage Syndrome-how much do we know about this rare condition of Slavs?-disease overview. *Quality in Sport*. 2024. № 34. 56216 p. DOI: <https://doi.org/10.12775/QS.2024.34.56216>
10. Seemanová E., Passarge E., Beneskova D., Houstěk J., Kasal P., Sevcíková M. Familial microcephaly with normal intelligence, immunodeficiency, and risk for lymphoreticular malignancies: a new autosomal recessive disorder. *American Journal of Medical Genetics*. 1985; № 20(4). P. 639–648. DOI: <https://doi.org/doi:10.1002/ajmg.1320200410>
11. Chrzanowska K.H., Szarras-Czapnik M., Kalina M., Gajdulewicz M., Gajtko-Metera M., Rysiewski H. Gonadal function in male patients with Nijmegen breakage syndrome, a cancer-prone disease with the DNA repair defect. *European Journal of Human Genetics*. 2010b.
12. Кондратенко І., Пашченко О., Поляков А., Бологов А. Неймегенський синдром ломки. *Досягнення в експериментальній медицині та біології*. 2007. № 601. С. 61–67. DOI: https://doi.org/doi:10.1007/978-0-387-72005-0_6
13. Auerbach A.D. Fanconi anemia and its diagnosis. *Mutation Research / Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*. 2009; № 668(1–2). P. 4–10. DOI: <https://doi.org/doi:10.1016/j.mrfmmm.2009.01.013>
14. Vogel C.A., Stratman E.J., Reck S.J., Lund J.J. Chronic noninfectious necrotizing granulomas in a child with Nijmegen breakage syndrome. *Pediatric dermatology*. 2010; № 27(3). P. 285–289. DOI: <https://doi.org/doi:10.1111/j.1525-1470.2010.01140.x>
15. Filipiuk A., Kozakiewicz A., Kośmider K., Lejman M., Zawitkowska J. Diagnostic and therapeutic approach to children with Nijmegen breakage syndrome in relation to development of lymphoid malignancies. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*. 2022. № 29(2). P. 207–214. DOI: <https://doi.org/doi:10.26444/aaem/143541>
16. Шарапова С.О., Пашченко О.Є., Бондаренко А.В. та ін. Географічний розподіл, захворюваність, злоякісні новоутворення та наслідки 136 пацієнтів із східнослов'янських народів із синдромом Неймегенського розриву та варіантом засновника NBN. *Кордони в імунології*. 2021. № 11. 602482 с. DOI: <https://doi.org/doi:10.3389/fimmu.2020.602482>
17. Костюченко Л., Макух Г., Кіцера Н., Поліщук Р., Маркевич Н., Аколян Г. Клінічна імунологія синдрому Неймегенського розриву в Україні: діагностика та спостереження. *Central European Journal of Immunology*. 2009; № 34(1). С. 46–52.
18. Dumitru T., Anisia M., Andrei D.C., Preda C., Lavinia C., Ungureanu M.C. Nijmegen breakage syndrome with unusual presentation: a case report. *In Endocrine Abstracts. Bioscientifica*. 2022; № 81. URL: <https://www.endocrine-abstracts.org/ea/0081/ea0081ep856>
19. Batiuk E., Bassett M., Hakar M., Lin H.C., Hunter A.K. A rare case of primary gastric Hodgkin lymphoma in an adolescent with Nijmegen breakage syndrome. *BMC Pediatrics*. 2023; № 23(1). 189 p. DOI: <https://doi.org/doi:10.1186/s12887-023-03929-y>
20. Liu Y., Luuo Y., Lin L. Nijmegen Breakage Syndrome Complicated by Colon Cancer with Liver Metastasis: A Case Report. *Serican Journal of Medicine*. 2025; № 2(2). URL: <https://journals.ku.edu/sjm/article/view/23177>
21. Petroni M., La Monica V., Fabretti F., Augusto M., Battaglini D., Polonara F., Giannini G. The multiple faces of the MRN complex: roles in Medulloblastoma and beyond. *Cancers*. 2023; № 15(14). 3599 p. DOI: <https://doi.org/doi:10.3390/cancers15143599>
22. Шарапова С.О., Костюченко Л.В. Неймегенський синдром розриву (NBS1). В *Енциклопедії медичної імунології: Імунодефіцитні захворювання*. New York, NY: Springer New York. 2020. P. 506–511.
23. Bc G., Yusuf S., Jondhale S., Goel A.K., Kartek M. Acute Myeloid Leukemia Presenting with Mediastinal Mass with Acute Airway Compression. *Indian Journal of Pediatrics*. 2025; № 92(2). P. 209–219. DOI: <https://doi.org/doi:10.1007/s12098-024-05349-x>
5. Arroyo-Carrera I, Solo de Zaldivar-Tristancho M., García Navas-Núñez V.D., Ramajo-Polo A., Gutiérrez-Agujetas M. Warsaw breakage syndrome: a cause of congenital microcephaly and sensorineural deafness. *Journal of Neurology*. 2023; № 76(3):111–5. (In Spanish). DOI: <https://doi.org/doi:10.33588/rn.7603.2022165>
6. Chrzanowska KH, Gregorek H, Dembowska-Bagińska B, Kalina MA, Digweed M. Nijmegen breakage syndrome (NBS). *Orphanet journal of rare diseases*. 2012;7:13. DOI: <https://doi.org/doi:10.1186/1750-1172-7-13>
7. Chrzanowska KH, Stumm M, Bekiesiska-Figatowska M, et al. Atypical clinical picture of the Nijmegen breakage syndrome associated with developmental abnormalities of the brain. *Journal of medical genetics*. 2001;38(1):3. DOI: <https://doi.org/doi:10.1136/jmg.38.1.e3>
8. Szeliga A, Zysnarska A, Szklarska Z, et al. A case of premature ovarian insufficiency in Nijmegen breakage syndrome patient and review of literature. From gene mutation to clinical management. *Gynecological Endocrinology*. 2019;35(11): 999–1002. DOI: <https://doi.org/doi:10.1080/09513590.2019.1626366>
9. Muciek A, Mocarska M, Orlowska A, Strakowska K, Opalska L, Maryńczak A, Nitschke N. Nijmegen breakage Syndrome-how much do we know about this rare condition of Slavs?-disease overview. *Quality in Sport*. 2024;34:56216. DOI: <https://doi.org/10.12775/QS.2024.34.56216>
10. Seemanová E, Passarge E, Beneskova D, Houstěk J, Kasal P, Sevcíková M. Familial microcephaly with normal intelligence, immunodeficiency, and risk for lymphoreticular malignancies: a new autosomal recessive disorder. *American Journal of Medical Genetics*. 1985;20(4):639–48. DOI: <https://doi.org/doi:10.1002/ajmg.1320200410>
11. Chrzanowska KH, Szarras-Czapnik M, Kalina M, Gajdulewicz M, Gajtko-Metera M, Rysiewski H. Gonadal function in male patients with Nijmegen breakage syndrome, a cancer-prone disease with the DNA repair defect. *European Journal of Human Genetics*. 2010b.
12. Kondratenko I, Pashchenko O, Polyakov A, Bologov A. Nijmegen withdrawal syndrome. *Advances in experimental medicine and biology*. 2007;601:61–7. (In Ukrainian). DOI: https://doi.org/doi:10.1007/978-0-387-72005-0_6
13. Auerbach AD. Fanconi anemia and its diagnosis. *Mutation Research / Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*. 2009;668(1–2): 4–10. DOI: <https://doi.org/doi:10.1016/j.mrfmmm.2009.01.013>
14. Vogel CA, Stratman EJ, Reck SJ, Lund JJ. Chronic noninfectious necrotizing granulomas in a child with Nijmegen breakage syndrome. *Pediatric dermatology*. 2010;27(3):285–9. DOI: <https://doi.org/doi:10.1111/j.1525-1470.2010.01140.x>
15. Filipiuk A, Kozakiewicz A, Kośmider K, Lejman M, Zawitkowska J. Diagnostic and therapeutic approach to children with Nijmegen breakage syndrome in relation to development of lymphoid malignancies. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*. 2022;29(2):207–14. DOI: <https://doi.org/doi:10.26444/aaem/143541>
16. Sharapova SO, Pashchenko OE, Bondarenko AV et al. Geographic distribution, incidence, malignancies and outcomes of 136 patients from East Slavic peoples with Nijmegen gap syndrome and the founder variant NBN. *Frontiers in Immunology*. 2021;11:602482. (In Ukrainian). DOI: <https://doi.org/doi:10.3389/fimmu.2020.602482>
17. Kostyuchenko L, Makuch G, Kitsera N, Polishchuk R, Markevich N, Hakobyan G. Clinical immunology of Nijmegen rupture syndrome in Ukraine: diagnostics and surveillance. *Central European Journal of Immunology*. 2009;34(1):46–52. (In Ukrainian).
18. Dumitru T, Anisia M, Andrei DC, Preda C, Lavinia C, Ungureanu MC. breakage syndrome with unusual presentation: a case report. *In Endocrine Abstracts. Bioscientifica*. 2022;81. URL: <https://www.endocrine-abstracts.org/ea/0081/ea0081ep856>
19. Batiuk E, Bassett M, Hakar M, Lin HC, Hunter AK. A rare case of primary gastric Hodgkin lymphoma in an adolescent with Nijmegen breakage syndrome. *BMC Pediatrics*. 2023;23(1):189. DOI: <https://doi.org/doi:10.1186/s12887-023-03929-y>
20. Liu Y, Luuo Y, Lin L. Nijmegen Breakage Syndrome Complicated by Colon Cancer with Liver Metastasis: A Case Report. *Serican Journal of Medicine*. 2025;2(2). URL: <https://journals.ku.edu/sjm/article/view/23177>
21. Petroni M, La Monica V, Fabretti F, Augusto M, Battaglini D, Polonara F, Giannini G. The multiple faces of the MRN complex: roles in Medulloblastoma and beyond. *Cancers*. 2023;15(14):3599. DOI: <https://doi.org/doi:10.3390/cancers15143599>
22. Sharapova SO, Kostyuchenko LV. Nijmegen burst syndrome (NBS1). *In Encyclopedia of Medical Immunology: Immunodeficiency Diseases*. New York, NY: Springer New York. 2020:506–11. (In Ukrainian).
23. Bc G, Yusuf S, Jondhale S, Goel AK, Kartek M. Acute Myeloid Leukemia Presenting with Mediastinal Mass with Acute Airway Compression. *Indian Journal of Pediatrics*. 2025;92(2):209–19. DOI: <https://doi.org/doi:10.1007/s12098-024-05349-x>

24. Wolska-Kusniercz B., Pastorczak A., Fendler W., et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation Positively Affects the Natural History of Cancer in Nijmegen Breakage Syndrome. *Clinical Cancer Research*. 2021. № 27(2). P. 575–584. DOI: <https://doi.org/doi:10.1158/1078-0432.CCR-20-2574>
25. Krawczyk M.A., Styczewska M., Birkholz-Walerzak D., et al. Bilateral Ovarian Germ Cell Tumor in a 46, XX Female with Nijmegen Breakage Syndrome and Hypergonadotropic Hypogonadism. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*. 2022. № 14(2). P. 251–257. DOI: <https://doi.org/doi:10.4274/jcrpe.galenos.2021.2021.0151>
26. Martins S., Erichsen L., Datsi A., et al. Impaired p53-Mediated DNA Damage Response Contributes to Microcephaly in Nijmegen Breakage Syndrome Patient-Derived Cerebral Organoids. *Cells*. 2022. № 11(5). 802 p. DOI: <https://doi.org/doi:10.3390/cells11050802>
27. Filipiuk A., Kozakiewicz A., Kośmider K., Karska K., Lejman M., Zawitkowska J. Clinical manifestations, toxicities, and outcome of two children with Nijmegen breakage syndrome and lymphoid malignancies – case reports. *Pediatrica Polska-Polish Journal of Paediatrics*. 2022. № 97(1). P. 48–52. URL: <https://www.termedia.pl/Clinical-manifestations-toxicities-and-outcome-of-two-children-with-Nijmegen-breakage-syndrome-and-lymphoid-malignancies-case-reports,127,46649,1,1.html>
28. Lyatim H., Azitoune S., Ourrai A., Hassani A., Abilkacem R., Agadr A. Nijmegen Syndrome: About A Sighting. *Scholars Journal Of Medical Case Reports*. 2022. № 11. C. 1122–1124. DOI: <https://doi.org/doi:10.36347/sjmc.2022.v10i11.014>
24. Wolska-Kusniercz B., Pastorczak A., Fendler W., et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation Positively Affects the Natural History of Cancer in Nijmegen Breakage Syndrome. *Clinical Cancer Research*. 2021;27(2):575–84. DOI: <https://doi.org/doi:10.1158/1078-0432.CCR-20-2574>
25. Krawczyk MA, Styczewska M, Birkholz-Walerzak D, et al. Bilateral Ovarian Germ Cell Tumor in a 46, XX Female with Nijmegen Breakage Syndrome and Hypergonadotropic Hypogonadism. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*. 2022;14(2):251–7. DOI: <https://doi.org/doi:10.4274/jcrpe.galenos.2021.2021.0151>
26. Martins S, Erichsen L, Datsi A, et al. Impaired p53-Mediated DNA Damage Response Contributes to Microcephaly in Nijmegen Breakage Syndrome Patient-Derived Cerebral Organoids. *Cells*. 2022;11(5):802. DOI: <https://doi.org/doi:10.3390/cells11050802>
27. Filipiuk A, Kozakiewicz A, Kośmider K, Karska K, Lejman M, Zawitkowska J. Clinical manifestations, toxicities, and outcome of two children with Nijmegen breakage syndrome and lymphoid malignancies – case reports. *Pediatrica Polska-Polish Journal of Paediatrics*. 2022;97(1):48–52. URL: <https://www.termedia.pl/Clinical-manifestations-toxicities-and-outcome-of-two-children-with-Nijmegen-breakage-syndrome-and-lymphoid-malignancies-case-reports,127,46649,1,1.html>
28. Lyatim H, Azitoune S, Ourrai A, Hassani A, Abilkacem R, Agadr A. Nijmegen Syndrome: About A Sighting. *Scholars Journal Of Medical Case Reports*. 2022. № 11. C. 1122–1124. DOI: <https://doi.org/doi:10.36347/sjmc.2022.v10i11.014>

Перспективи подальших досліджень

Одним з перспективних напрямків є подальше вивчення мутацій у гені NBN, що відповідає за синтез білка нібрину, необхідного для репарації ДНК. Генетичний скринінг та секвенування нового покоління дозволять покращити діагностику та передбачити ризики розвитку захворювання ще на доклінічній стадії. Генотерапія є потенційно революційним підходом до лікування NBS. Використання методів редагування геному, таких як CRISPR/Cas9, може допомогти виправити мутації в гені NBN. Однак цей напрямок потребує додаткових досліджень щодо безпеки та ефективності. Розробка нових лікарських засобів, спрямованих на підвищення стабільності геному та запобігання пухлинному росту, є ще одним важливим напрямком. Використання антиоксидантів, інгібіторів ДНК-репарації та імунотерапевтичних препаратів може допомогти покращити якість життя пацієнтів. Оскільки у пацієнтів із синдромом Ніймегена спостерігається значний імунodefіцит, перспективним є дослідження методів стимуляції імунної системи, включаючи трансплантацію стовбурових клітин, розробку вакцин та індивідуалізовані імунomodulatory підходи.

Prospects for further research

Further study of mutations in the NBN gene, which is responsible for the synthesis of nibrin protein, is crucial for understanding DNA repair mechanisms. Genetic screening and next-generation sequencing enable improved diagnostics and allow for risk prediction of disease development at the preclinical stage. Gene therapy represents a potentially revolutionary approach to treating NBS. In particular, genome editing methods such as CRISPR/Cas9 may help correct mutations in the NBN gene. However, this approach requires further research to assess its safety and effectiveness. Another important area is the development of pharmaceutical agents aimed at enhancing genome stability and preventing tumor growth. The use of antioxidants, DNA repair inhibitors, and immunotherapeutic drugs could significantly improve patients' quality of life. Since Nijmegen breakage syndrome patients exhibit significant immunodeficiency, exploring methods to stimulate the immune system is a promising direction. Potential approaches include stem cell transplantation, vaccine development, and individualized immunomodulatory strategies.

Конфлікт інтересів

Автори рукопису свідомо засвідчують відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів щодо результатів цієї роботи з фармацевтичними компаніями, виробниками біомедичних пристроїв, іншими організаціями, чії продукти, послуги, фінансова підтримка можуть бути пов'язані з предметом наданих матеріалів або які спонсорували проведені дослідження.

Conflict of interest

The authors of the manuscript explicitly declare the absence of any actual or potential conflict of interest regarding the results of this work with pharmaceutical companies, biomedical device manufacturers, or other organizations whose products, services, or financial support may be related to the subject of the submitted materials or who have sponsored the conducted research.

Інформація про фінансування

Стаття є фрагментом планової науково-дослідної роботи Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова Міністерства охорони здоров'я України «Розробка сучасних та вдосконалення існуючих методів діагностики, лікування, профілактики та реабілітації хірургічної патології у дітей», номер державної реєстрації: 0123U102436, прикладна, термін виконання: 2023–2027 рр., керівник – заведувач кафедри дитячої хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова Міністерства охорони здоров'я України, професор В.С. Конопліський.

Funding information

The article is a fragment of the planned research work of Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, titled «Development of Modern and Improvement of Existing Methods for Diagnosis, Treatment, Prevention, and Rehabilitation of Surgical Pathology in Children», State Registration Number: 0123U102436, applied research, implementation period: 2023–2027, supervisor – Head of the Department of Pediatric Surgery at National Pirogov Memorial Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, professor V.S. Konopliyskyi.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Губанов Андрій Дмитрович – дитячий лікар-хірург Комунального некомерційного підприємства «Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня» Вінницької обласної ради; Хмельницьке шосе, буд. 108, м. Вінниця, Україна, 21029;
e-mail: Wolverinegubanov@gmail.com
mob.: +38 (097) 007-55-31

Внесок автора: формулювання мети роботи, аналіз отриманих даних та їх статистична обробка.

Коноплицький Віктор Сергійович – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри дитячої хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова Міністерства охорони здоров'я України; вул. Пирогова, буд. 56, м. Вінниця, Україна, 21018;
e-mail: vkonoplytsky@gmail.com
mob.: +38 (067) 766-82-38

Внесок автора: аналіз та інтерпретація результатів, розробка методології, остаточне затвердження статті.

Погорилий Василь Васильович – доктор медичних наук, професор кафедри дитячої хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова Міністерства охорони здоров'я України; вул. Пирогова, буд. 56, м. Вінниця, Україна, 21018;
e-mail: pogoriliy@vnm.edu.ua
mob.: +38 (097) 594-77-46

Внесок автора: рецензування та критичний аналіз отриманих результатів.

Тихолаз Оксана Валеріївна – кандидат медичних наук, доцент кафедри пропедевтики дитячих захворювань та догляду за хворими дітьми Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова Міністерства охорони здоров'я України; вул. Пирогова, буд. 56, м. Вінниця, Україна, 21018;
e-mail: tykholaz.ov@vnm.edu.ua
mob.: +38 (063) 318-60-35

Внесок автора: підготовка літературного огляду, редагування статті.

Сасюк Анатолій Іванович – кандидат медичних наук, доцент кафедри дитячої хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова Міністерства охорони здоров'я України; вул. Пирогова, буд. 56, м. Вінниця, Україна, 21018;
e-mail: spchirurg1976@gmail.com
mob.: +38 (099) 058-28-42

Внесок автора: опис клінічного випадку, концепція та дизайн дослідження, збір даних, аналіз та інтерпретація даних.

Лойко Євген Євгенович – кандидат медичних наук, доцент кафедри дитячої хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова Міністерства охорони здоров'я України; вул. Пирогова, буд. 56, м. Вінниця, Україна, 21018;
e-mail: Loikoe@gmail.com
mob.: +38 (067) 424-88-57

Внесок автора: технічна підтримка, забезпечення обладнання та матеріалів.

Hubanov Andrii Dmytrovych – pediatric surgeon of the Municipal Non-Profit Enterprise «Vinnytsia Regional Children's Clinical Hospital» of the Vinnytsia Regional Council; 108 Khmelnytske Hwy., Vinnytsya, Ukraine, 21029;

e-mail: Wolverinegubanov@gmail.com
mob.: +38 (097) 007-55-31

Author's contribution: formulation of the purpose of the work, analysis of the obtained data and their statistical processing.

Konoplytskyi Viktor Serhiiovych – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pediatric surgery of the National Pirogov Memorial Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 56 Pirogov Str., Vinnytsia, Ukraine, 21018;

e-mail: vkonoplytsky@gmail.com
mob.: +38 (067) 766-82-38

Author's contribution: analysis and interpretation of results, development of methodology, final approval of the article.

Pohoriliy Vasyi Vasylovych – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of pediatric surgery of the National Pirogov Memorial Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 56 Pirogov Str., Vinnytsia, Ukraine, 21018;

e-mail: pogoriliy@vnm.edu.ua
mob.: +38 (097) 594-77-46

Author's contribution: review and critical analysis of the results obtained.

Tykholaz Oksana Valeriivna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of propaedeutics of pediatric diseases with patient care of the National Pirogov Memorial Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 56 Pirogov Str., Vinnytsia, Ukraine, 21018;

e-mail: tykholaz.ov@vnm.edu.ua
mob.: +38 (063) 318-60-35

Author's contribution: preparing a literature review, editing an article.

Sasiuk Anatolii Ivanovych – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of pediatric surgery of the National Pirogov Memorial Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 56 Pirogov Str., Vinnytsia, Ukraine, 21018;

e-mail: spchirurg1976@gmail.com
mob.: +38 (099) 058-28-42

Author's contribution: description of the clinical case, concept and design of the study, data collection, analysis and interpretation of data.

Loiko Yevhen Yevhenovych – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of pediatric surgery of the National Pirogov Memorial Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 56 Pirogov Str., Vinnytsia, Ukraine, 21018;

email: Loikoe@gmail.com
mob.: +38 (067) 424-88-57

Author's contribution: technical support, provision of equipment and materials.

Михальчук Тетяна Іванівна – асистент кафедри дитячої хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова Міністерства охорони здоров'я України; вул. Пирогова, буд. 56, м. Вінниця, Україна, 21018;
e-mail: madagaskar14@ukr.net
mob.: +38 (067) 109-75-02

Внесок автора: формулювання мети роботи, проведення експериментальних досліджень, аналіз отриманих даних та їх статистична обробка.

Димчина Юлія Анатоліївна – асистент кафедри дитячої хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова Міністерства охорони здоров'я України; вул. Пирогова, буд. 56, м. Вінниця, Україна, 21018;
e-mail: dymchina.ylia@gmail.com
mob.: +38 (067) 549-81-42

Внесок автора: редакційне оформлення рукопису, написання тексту статті.

Коробко Юрій Євгенійович – кандидат медичних наук, асистент кафедри дитячої хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова Міністерства охорони здоров'я України; вул. Пирогова, буд. 56, м. Вінниця, Україна, 21018;
e-mail: lundqist747@gmail.com
mob.: +38 (063) 436-99-82

Внесок автора: підготовка ілюстративного матеріалу.

Пасічник Олег Вадимович – кандидат медичних наук, асистент кафедри дитячої хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова Міністерства охорони здоров'я України; вул. Пирогова, буд. 56, м. Вінниця, Україна, 21018;
e-mail: Zedmaxstorm7@gmail.com
mob.: +38 (093) 460-39-96

Внесок автора: адміністративна та організаційна підтримка дослідження, підбір літературних джерел за темою роботи, формулювання висновків.

Mykhalchuk Tetiana Ivanivna – Assistant of the Department of pediatric surgery of the National Pirogov Memorial Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 56 Pirogov Str., Vinnytsia, Ukraine, 21018;
e-mail: madagaskar14@ukr.net
mob.: +38 (067) 109-75-02

Author's contribution: formulation of the purpose of the work, conducting experimental research, analysis of the obtained data and their statistical processing.

Dymchyna Yuliia Anatoliivna – Assistant of the Department of pediatric surgery of the National Pirogov Memorial Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 56 Pirogov Str., Vinnytsia, Ukraine, 21018;
e-mail: dymchina.ylia@gmail.com
mob.: +38 (067) 549-81-42

Author's contribution: editorial design of the manuscript, writing the text of the article.

Korobko Yuriy Yevheniiiovych – Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of pediatric surgery of the National Pirogov Memorial Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 56 Pirogov Str., Vinnytsia, Ukraine, 21018;
e-mail: lundqist747@gmail.com
mob.: +38 (063) 436-99-82

Author's contribution: preparation of illustrative material.

Pasichnyk Oleh Vadymovych – Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of pediatric surgery of the National Pirogov Memorial Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 56 Pirogov Str., Vinnytsia, Ukraine, 21018;
e-mail: Zedmaxstorm7@gmail.com
mob.: +38 (093) 460-39-96

Author's contribution: administrative and organizational support of the research, selection of literary sources on the topic of the work, formulation of conclusions.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
13.01.2025

Отримано після рецензування
Received after review
16.02.2025

Прийнято до друку
Accepted for printing
23.02.2025

Опубліковано
Published
28.02.2025

DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-52-12>
УДК: 616.831-002.3-089+616.831-005+615.832.9.036



Терапевтична гіпотермія в нейропротекції: вплив на нейропластичність при ішемії та травмах головного мозку

Гладких Ф. В.^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-7924-4048>, e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com

Лядова Т.І.², <https://orcid.org/0000-0002-5892-2599>, e-mail: t.lyadova@karazin.ua

Матвієнко М.С.², <https://orcid.org/0000-0002-0388-138X>, e-mail: mariia.matvieienko@karazin.ua

Васильєв Д.В.², <https://orcid.org/0000-0002-0376-0051>, e-mail: d.v.vasilev@karazin.ua

¹Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології імені С.П. Григор'єва
Національної академії медичних наук України», Харків, Україна

²Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна
Міністерства освіти і науки України, Харків, Україна

Therapeutic hypothermia in neuroprotection has an impact on neuroplasticity in brain ischemia and trauma

Hladkykh F.V.^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-7924-4048>, e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com

Liadova T.I.², <https://orcid.org/0000-0002-5892-2599>, e-mail: t.lyadova@karazin.ua

Matvieienko M.S.², <https://orcid.org/0000-0002-0388-138X>, e-mail: mariia.matvieienko@karazin.ua

Vasylyev D.V.², <https://orcid.org/0000-0002-0376-0051>, e-mail: d.v.vasilev@karazin.ua

¹State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology
of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv, Ukraine

²V.N. Karazin Kharkiv National University
of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

Ключові слова:

гіпотермія, нейропротекція, черепно-мозкова травма, ішемічний інсульт, головний мозок, нейропластичність, кофеїнол, краніоцеребральна гіпотермія, ексайтотоксичність.

Для кореспонденції:

Гладких Федір Володимирович
Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології імені С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», відділ променевої патології та паліативної медицини; вул. Григорія Сковороди, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024; e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com

© Гладких Ф.В., Лядова Т.І.,
Матвієнко М.С., Васильєв Д.В., 2025

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Терморегуляція підтримує стабільну температуру тіла, що важливо для нормального функціонування організму. Терапевтична гіпотермія ефективно використовується для нейропротекції при інсульті, черепно-мозкових травмах, підвищеному внутрішньочерепному тиску та інших станах. Охолодження головного мозку зменшує пошкодження клітин, знижує некроз і поліпшує функції мозку. Оптимальний час і тривалість терапії залежать від конкретного стану. Гіпотермія має значний потенціал у комбінації з іншими методами лікування, зокрема фармакологічними стратегіями, для покращення результатів нейропротекції.

Мета роботи – охарактеризувати сучасне уявлення про роль терапевтичної гіпотермії у нейропротекції при черепно-мозкових травмах та ішемічному інсульті.

Матеріали та методи. Підбір публікацій здійснено через бази даних PubMed, Clinical Key, Cochrane Library, eBook Business Collection та Google Scholar за ключовими словами: гіпотермія, нейропротекція, черепно-мозкова травма, ішемічний інсульт тощо. На першому етапі проводився пошук літератури, на другому етапі вивчалися резюме статей, а на третьому – повні тексти для визначення відповідності критеріям включення. Критерії включення: актуальність теми, відповідність доказовій медицині та доступ до повнотекстових статей. Огляд підготовлено відповідно до настанови PRISMA.

Результати та їх обговорення. Селективне охолодження головного мозку, застосовуване для нейропротекції, має значний потенціал у зменшенні нейропошкодження при ішемічному інсульті та черепно-мозкових травмах. Метод знижує метаболічну активність нейронів, покращує їх виживання в умовах обмеженого кровопостачання, зменшує пошкодження від оксидативного стресу та нейротоксичності. Використання трансартеріального охолодження дає можливість точково впливати на мозок, що дозволяє ефективно знижувати температуру лише в уражених ділянках, не порушуючи функцію інших органів. Водночас, для оптимізації терапевтичних підходів і визначення найбільш ефективних режимів лікування необхідно провести подальші клінічні дослідження, які підтвердять довгострокові результати і безпеку цього методу.

Висновки. Терапевтична гіпотермія, зокрема селективне охолодження головного мозку, знижує метаболічні потреби мозкових клітин, обмежуючи шкоду від ішемії та травм, зменшуючи оксидативний стрес, ексайтотоксичність і запалення. Цей метод ефективно знижує нейропошкодження при ішемічному інсульті, зменшуючи запалення та оксидативний стрес, однак для уточнення оптимальних умов застосування потрібні подальші дослідження. Гіпотермія також може підтримувати нейропластичність при черепно-мозкових травмах, але для оцінки її ефективності необхідні додаткові дослідження.

Для цитування:

Гладких Ф.В., Лядова Т.І., Матвієнко М.С., Васильєв Д.В. Терапевтична гіпотермія в нейропротекції: вплив на нейропластичність при ішемії та травмах головного мозку. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина*. 2025. Т. 33. № 1(52). С. 136–156. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-52-12>

Key words:

hypothermia, neuroprotection, traumatic brain injury, ischemic stroke, brain, neuroplasticity, caffeinol, craniocerebral hypothermia, excitotoxicity.

For correspondence:

Hladkykh Fedir Volodymyrovych
State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Department of Radiation Pathology and Palliative Medicine; 82 Hryhoriia Skovorody Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;
e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com

© *Hladkykh F.V., Liadova T.I.,
Matvieienko M.S., Vasylyev D.V., 2025*

ABSTRACT

Background. Thermoregulation maintains a stable body temperature, which is essential for normal physiological function. Therapeutic hypothermia is effectively used for neuroprotection in stroke, traumatic brain injury, increased intracranial pressure, and other conditions. Brain cooling reduces cellular damage, limits necrosis, and improves brain function. The optimal timing and duration of therapy depend on the specific condition. Hypothermia has significant potential when combined with other treatment methods, particularly pharmacological strategies, to enhance neuroprotection outcomes.

Purpose – to characterize the current understanding of the role of therapeutic hypothermia in neuroprotection in traumatic brain injury and ischemic stroke.

Materials and Methods. The selection of publications was carried out using databases such as PubMed, Clinical Key, Cochrane Library, eBook Business Collection, and Google Scholar with keywords including hypothermia, neuroprotection, traumatic brain injury, ischemic stroke, among others. The literature search was conducted in three stages: first, identifying relevant publications; second, reviewing article abstracts; and third, analyzing full-text articles for inclusion criteria. Inclusion criteria comprised topic relevance, adherence to evidence-based medicine, and access to full-text articles. The review was prepared in accordance with PRISMA guidelines.

Results. Selective brain cooling, applied for neuroprotection, holds significant potential in reducing neuronal damage in ischemic stroke and traumatic brain injury. This method decreases neuronal metabolic activity, enhances their survival under restricted blood supply, and reduces damage from oxidative stress and neurotoxicity. The use of transarterial cooling enables targeted brain cooling, effectively lowering temperature in affected regions without impairing the function of other organs. However, further clinical research is necessary to optimize therapeutic approaches and determine the most effective treatment protocols, ensuring long-term efficacy and safety.

Conclusions. Therapeutic hypothermia, particularly selective brain cooling, reduces the metabolic demands of brain cells, mitigating ischemic and traumatic damage by decreasing oxidative stress, excitotoxicity, and inflammation. This method effectively reduces neuronal injury in ischemic stroke by limiting inflammation and oxidative stress; however, further studies are needed to refine optimal treatment conditions. Hypothermia may also support neuroplasticity in traumatic brain injuries, yet additional research is required to evaluate its full effectiveness.

For citation:

Hladkykh FV, Liadova TI, Matvieienko MS, Vasylyev DV. Therapeutic hypothermia in neuroprotection has an impact on neuroplasticity in brain ischemia and trauma. *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine*. 2025;33(1(52)):136–156. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-52-12>

ВСТУП

Терморегуляція є однією із основних складових процесу гомеостазу, що має важливе значення для підтримки стабільного внутрішнього стану організму людини, забезпечуючи умови для його виживання та оптимальної функції клітин. Вона забезпечує правильну взаємодію між різними системами організму і дає змогу адаптуватися до змін зовнішнього середовища.

INTRODUCTION

Thermoregulation is one of the fundamental components of the homeostasis process, playing a crucial role in maintaining the stable internal state of the human body, ensuring conditions for survival and optimal cellular function. It facilitates proper interaction between different systems of the body and enables adaptation to changes in the external environment. The core body temperature

Внутрішня температура тіла людини зазвичай тримається в межах 36,5–37,3°C, що є оптимальним рівнем для функціонування основних біологічних процесів. Водночас температура периферійних частин тіла, таких як кінцівки, зазвичай на 2–4°C нижча порівняно з центральними частинами організму, що пов'язано з необхідністю збереження енергії та терморегуляцією через різні механізми кровообігу [1–3].

Лікування гіпотермією є важливим і ефективним методом нейропротекції, який застосовується при лікуванні різноманітних неврологічних захворювань. Серед цих захворювань є інсульт, черепно-мозкова травма (ЧМТ), підвищений внутрішньочерепний тиск, субарахноїдальний крововилив, травми спинного мозку, печінкова енцефалопатія, а також неонатальна перинатальна енцефалопатія. Встановлено, що терапевтична гіпотермія може значно покращити перебіг цих станів, сприяючи зменшенню шкоди, яка завдається клітинам головного мозку внаслідок пошкодження тканин, та для зменшенню некрозу. Наразі, існує значний прогрес у вивченні ефективності цього методу, зокрема через комбінування гіпотермії з іншими підходами до нейропротекції, що дає змогу значно поліпшити результати лікування таких тяжких захворювань. Розвиток цих досліджень дозволяє досягти значного прогресу у розумінні механізмів нейропротекції при гіпотермії [4].

Фізіологічні зміни, які виникають в організмі під час охолодження, залежать від ступеня і тривалості гіпотермії. Процес гіпотермії у людей можна класифікувати на основі зниження температури тіла. Терапевтичне охолодження або випадкове зниження температури тіла нижче 35°C вважається гіпотермією. Це зниження температури може бути поділено на кілька ступенів: легка гіпотермія (35–32°C), помірна (32–22°C), глибока (22–28°C) та надзвичайно глибока (< 8°C). Вже в 1994 році була введена нова підкласифікація: легка гіпотермія (35–32°C), помірна (32–28°C), тяжка (28–20°C) та надзвичайно тяжка (< 20°C) [5]. Однак, через розвиток досліджень та практичних застосувань, у 2009 році [6] була запропонована спрощена класифікація, що включає лише три категорії: легка гіпотермія (35–34°C), помірна (34–30°C) та тяжка (< 30°C). Ця класифікація є зараз основною і використовується в міжнародних медичних стандартах, зокрема Американською кардіологічною асоціацією [7].

Багато дослідників протягом останніх десятиліть намагалися визначити оптимальний час для початку охолодження при різних неврологічних розладах, щоб забезпечити найкращий ефект від терапевтичної гіпотермії. Однією з основних проблем, з якими стикаються медики, є те, що раннє охолодження після травми головного мозку зазвичай дає найкращі результати, але в реальних клінічних умовах це завдання часто виявляється важким для реалізації. Це пояснюється тим, що швидке виявлення і реагування на такі ситуації не завжди можливе через обмеження в часі або доступі до необхідного медичного обладнання, що ускладнює своєчасне застосування цього методу. Відомо, що при ішемічному інсульті [8, 9] виявлено значне зменшення розміру зони ураження, якщо охолодження розпочинається протягом 60–180 хвилин від початку інсульту.

of a human is typically maintained within the range of 36.5–37.3°C, which is the optimal level for the functioning of essential biological processes. At the same time, the temperature of peripheral body parts, such as the limbs, is usually 2–4°C lower than that of central body parts due to the need for energy conservation and thermoregulation through various circulatory mechanisms [1–3].

Hypothermia treatment is a vital and effective neuroprotection method used in the management of various neurological disorders. Among these disorders are stroke, traumatic brain injury (TBI), increased intracranial pressure, subarachnoid hemorrhage, spinal cord injuries, hepatic encephalopathy, and neonatal perinatal encephalopathy. It has been established that therapeutic hypothermia can significantly improve the course of these conditions by reducing damage to brain cells caused by tissue injury and minimizing necrosis. Furthermore, significant progress has been made in studying the effectiveness of this method, particularly by combining hypothermia with other neuroprotection approaches, leading to substantial improvements in treatment outcomes for severe neurological diseases. The development of these studies has facilitated a greater understanding of neuroprotection mechanisms under hypothermia [4].

The physiological changes that occur in the body during cooling depend on the degree and duration of hypothermia. The hypothermic process in humans can be classified based on a reduction in body temperature. Therapeutic cooling or accidental lowering of body temperature below 35°C is considered hypothermia. This temperature reduction can be divided into several stages: mild hypothermia (35–32°C), moderate (32–22°C), deep (22–28°C), and profoundly deep (< 8°C). In 1994, a new subclassification was introduced: mild hypothermia (35–32°C), moderate (32–28°C), severe (28–20°C), and extremely severe (< 20°C) [5]. However, due to advancements in research and practical applications, a simplified classification was proposed in 2009 by [6], which includes only three categories: mild hypothermia (35–34°C), moderate (34–30°C), and severe (< 30°C). This classification is now the primary one and is used in several international medical standards, including those of the American Heart Association [7].

Over the past decades, researchers have sought to determine the optimal time to initiate cooling for various neurological disorders to achieve the best therapeutic hypothermia effect. One of the primary challenges for clinicians is that early cooling after a brain injury typically yields the best outcomes, yet in real clinical settings, its implementation is often difficult. This is due to the fact that the rapid detection and response to such situations are not always possible due to time constraints or limited access to the necessary medical equipment, complicating the timely application of this method. It is known that in ischemic stroke [8, 9], a significant reduction in infarct size is observed if cooling is initiated within 60–180 minutes of stroke onset. This allows for the preservation of a larger number of brain cells and minimizes ischemic consequences. Conversely, in cerebral ischemia, even if hypothermia is initiated 6 hours after ischemia onset, some neuroprotective effect is still

Це дозволяє зберегти більшу кількість клітин головного мозку та мінімізувати наслідки ішемії. Натомість, при церебральній ішемії було виявлено, що навіть якщо гіпотермія розпочинається через 6 годин після початку ішемії, також спостерігається деякий нейропротекторний ефект, хоча і з менш вираженим результатом [10–12]. Отже, існує значна варіативність у так званому терапевтичному вікні, що залежить від конкретного типу ушкодження головного мозку, що ставить певні виклики для медичних практик і досліджень [13, 14].

Оптимальна тривалість терапевтичної гіпотермії (ТГ) залишається невизначеною і потребує подальшого дослідження. Встановлено, що ефективність гіпотермії може змінюватися в залежності від тривалості охолодження, хоча конкретні рекомендації щодо цього питання все ще залишаються предметом суперечок. Деякі дослідницькі групи використовували коротші періоди охолодження – від 0,5 до 5 годин, в той час як інші проводили довші терапевтичні процедури, які тривали 12–48 годин. У дослідженнях ішемічного інсульту, де порівнювали різні тривалості терапевтичної гіпотермії, було встановлено, що період охолодження тривалістю 1–3 години є ефективним для покращення результатів, тоді як охолодження тривалістю від 30 хвилин до однієї години не продемонструвало бажаних результатів [15]. У випадку тотальної церебральної ішемії, коли гіпотермія досягала рівня внутрішньоішемічного охолодження (ректальна температура 28–32°C), було показано, що тривале охолодження протягом 4–6 годин повністю запобігає ушкодженню клітин гіпокампу, що є критично важливим для збереження функцій пам'яті та когнітивних здібностей. Однак, якщо період гіпотермії становив лише дві години, захисний ефект був значно менш вираженим, а якщо охолодження тривало одну годину або менше, то жодного захисного ефекту не спостерігалось взагалі [16]. Це ще раз підтверджує важливість не лише часу початку терапії, але й тривалості її проведення для досягнення максимального нейропротекторного ефекту.

Раніше повідомлялося, що тривала терапевтична гіпотермія (ТГ), розпочата через 4–6 годин після ішемії і проведена впродовж 24 годин, може забезпечити стабільну функціональну та гістологічну нейропротекцію, що зберігається до 6 місяців після лікування [17]. Ці результати свідчать про те, що навіть у випадках, коли початок лікування відтерміновано на кілька годин після початку ішемії, тривале охолодження може бути ефективним. Це є важливим відкриттям, оскільки в багатьох клінічних ситуаціях не завжди вдається провести терапевтичну гіпотермію у перші години після початку захворювання або травми. Зокрема, при деяких типах ушкоджень головного мозку терапія може бути розпочата тільки через певний час, і це не знижує ефективність лікування, якщо охолодження проводиться протягом достатньо тривалого часу [11, 12].

Терморегуляторна система людини є складною і включає в себе низку структур і механізмів, які працюють у тісній взаємодії для підтримки постійної температури тіла. До основних складових цієї системи належать терморецептори, аферентні нервові шляхи, інтегративні центри в мозку, еферентні нервові шляхи

observed, albeit with a less pronounced outcome [10–12]. Thus, there is considerable variability in the so-called therapeutic window, depending on the specific type of brain injury, which presents challenges for medical practice and research [13, 14].

The optimal duration of therapeutic hypothermia (TH) remains uncertain and requires further investigation. It has been established that the effectiveness of hypothermia varies depending on the duration of cooling, although specific recommendations on this issue remain a subject of debate. Some research groups have employed shorter cooling periods—ranging from 0.5 to 5 hours – whereas others have conducted longer therapeutic procedures lasting 12–48 hours. Studies on ischemic stroke comparing different durations of therapeutic hypothermia have shown that a cooling period of 1–3 hours is effective in improving outcomes, while cooling for 30 minutes to 1 hour has not demonstrated the desired results [15]. In the case of total cerebral ischemia, where hypothermia achieved intra-ischemic cooling levels (rectal temperature 28–32°C), prolonged cooling for 4–6 hours completely prevented hippocampal cell damage, which is critically important for memory function and cognitive abilities. However, if the hypothermia duration was only 2 hours, the protective effect was significantly less pronounced, and if cooling lasted 1 hour or less, no protective effect was observed at all [16]. This once again confirms the importance of not only the timing of therapy initiation but also the duration of its administration to achieve maximal neuroprotective effects.

Previous reports indicated that prolonged therapeutic hypothermia (TH), initiated 4–6 hours after ischemia and maintained for 24 hours, could provide stable functional and histological neuroprotection, lasting up to 6 months after treatment [17]. These findings suggest that even in cases where treatment is delayed by several hours after ischemia onset, prolonged cooling may still be effective. This is a significant discovery, as in many clinical situations, it is not always possible to apply therapeutic hypothermia within the first few hours after disease onset or trauma. Specifically, in certain types of brain injuries, therapy may only begin after a delay, and this does not reduce treatment efficacy as long as cooling is maintained for a sufficiently long period [11, 12].

The human thermoregulatory system is complex and consists of several structures and mechanisms that work in close interaction to maintain a stable body temperature. The main components of this system include thermoreceptors, afferent neural pathways, integrative centers in the brain, efferent neural pathways, and effector organs, such as skeletal muscles, blood vessels, and adipose tissue [18]. These organs and tissues may undergo inactivation or modulation during therapeutic hypothermia, which can significantly alter the effectiveness of this treatment. Theoretically, any changes at these structural levels may affect compensatory responses of the body and lead to the development of tolerance to hypothermia. It is essential to understand that the body's adaptation to temperature reduction may influence its ability to respond effectively to future cooling episodes, potentially impacting therapy outcomes both positively and negatively.

та ефекторні органи, серед яких є скелетні м'язи, кровоносні судини та жирова тканина [18]. Ці органи і тканини можуть бути піддані інактивації або модуляції під час проведення терапевтичної гіпотермії, що може значно змінювати ефективність цього лікування. Теоретично, будь-які зміни на рівні цих структур можуть впливати на компенсаторні реакції організму та призвести до розвитку толерантності до гіпотермії. Важливим є розуміння того, що адаптація організму до зниження температури може змінювати його здатність ефективно реагувати на майбутні епізоди охолодження. Це може мати як позитивний, так і негативний вплив на результат терапії.

З урахуванням складності регуляції температури тіла на різних рівнях терморегуляторної системи, були розроблені фармакологічні підходи, що впливають на різні етапи цього процесу. Використання таких підходів дозволило значно вдосконалити методи індукції гіпотермії, забезпечивши можливість точного регулювання температури тіла та її підтримання на оптимальному рівні для досягнення нейропротекторного ефекту [19]. Ці фармакологічні стратегії також сприяють розвитку нових методів лікування, що поєднують терапевтичну гіпотермію з іншими підходами до нейропротекції, відкриваючи нові можливості для лікування пацієнтів з тяжкими неврологічними захворюваннями.

Мета роботи – охарактеризувати сучасне уявлення про роль терапевтичної гіпотермії у нейропротекції при черепно-мозкових травмах та ішемічному інсульті за даними відкритих джерел інформації.

Given the complexity of temperature regulation at various levels of the thermoregulatory system, pharmacological approaches have been developed to influence different stages of this process. The use of such approaches has significantly improved hypothermia induction methods, enabling precise temperature control and maintenance at an optimal level for achieving neuroprotective effects [19]. These pharmacological strategies also contribute to the development of new treatment methods that combine therapeutic hypothermia with other neuroprotection approaches, opening new possibilities for treating patients with severe neurological disorders.

Objective – of the study to characterize the current understanding of the role of therapeutic hypothermia in neuroprotection in traumatic brain injury and ischemic stroke based on open-source data.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Підбір публікацій виконано за базами даних PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), Clinical Key Elsevier (<https://www.clinicalkey.com/>), Cochrane Library (<https://www.cochranelibrary.com/>), eBook Business Collection (<https://www.ebsco.com/>) та Google Scholar (<https://scholar.google.com/>), у яких висвітлювались відомості про роль терапевтичної гіпотермії у нейропротекції при черепно-мозкових травмах та ішемічному інсульті. На першому етапі проводили пошук літературних джерел за ключовими словами: гіпотермія, нейропротекція, черепно-мозкова травма, ішемічний інсульт, головний мозок, нейропластичність, кофеїнол, краніоцеребральна гіпотермія, ексайтотоксичність. На другому етапі вивчались резюме статей та виключались публікації, які не відповідали критеріям дослідження. На третьому етапі вивчали повні тексти відібраних статей на відповідність критеріям включення до списку літератури та релевантність досліджень. Критеріями включення публікацій до вибірки, яка підлягала контент-аналізу, були такі: 1) висвітлення сучасних відомостей щодо терапевтичної гіпотермії при черепно-мозкових травмах та ішемічному інсульті; 2) відповідність досліджень ключовим засадам доказової медицини; 3) відкритий доступ до повнотекстової статті. Огляд підготовлено у відповідності до ключових засад настанови PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) [20].

MATERIALS AND METHODS

The selection of publications was performed using the databases PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), Clinical Key Elsevier (<https://www.clinicalkey.com/>), Cochrane Library (<https://www.cochranelibrary.com/>), eBook Business Collection (<https://www.ebsco.com/>), and Google Scholar (<https://scholar.google.com/>), which provided information on the role of therapeutic hypothermia in neuroprotection for traumatic brain injuries and ischemic stroke.

The first stage involved searching for literature sources using keywords: hypothermia, neuroprotection, traumatic brain injury, ischemic stroke, brain, neuroplasticity, caffeineol, craniocerebral hypothermia, excitotoxicity. The second stage involved reviewing article abstracts and excluding publications that did not meet the study criteria. In the third stage, full texts of selected articles were examined for inclusion criteria and research relevance.

The inclusion criteria for publications subjected to content analysis were: 1) coverage of current knowledge on therapeutic hypothermia in traumatic brain injuries and ischemic stroke; 2) alignment with the principles of evidence-based medicine; 3) open access to full-text articles. The review was conducted in accordance with the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) guidelines [20].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

RESULTS AND DISCUSSION

Патофізіологічні механізми нейропротекторної дії гіпотермії

Селективне охолодження мозку, також відоме як краніоцеребральна гіпотермія, є новим і перспективним терапевтичним підходом, що полягає в охолодженні лише головного мозку або голови, уникаючи при цьому несприятливих системних ефектів, які можуть виникнути внаслідок охолодження всього тіла. Такий підхід дозволяє зосередити терапевтичний ефект на мозку, мінімізуючи ризики для інших органів і систем організму, що є важливим аспектом при лікуванні тяжких неврологічних станів [21]. Оскільки раніше було повідомлено, що нейропротекція, спричинена гіпотермією, залежить від зниження температури саме мозку, а не загального охолодження тіла, це робить селективне охолодження мозку ще більш привабливим підходом для лікування [22]. Такий метод дозволяє уникнути потенційно небажаних ефектів, таких як порушення роботи серцево-судинної системи, які можуть виникати при системному охолодженні всього тіла, і водночас забезпечити необхідний нейропротекторний ефект [23].

На сьогодні існує кілька методів селективного охолодження головного мозку, розроблених для нейропротекції. Серед них можна виділити розміщення охолоджувальної спіралі під скроневим м'язом [24], трансвентрикулярне охолодження [25] та інші підходи. Однак одним з найбільш перспективних і широко обговорюваних методів є трансартеріальне охолодження мозку, яке полягає у перфузії холодного розчину через іпсилатеральну сонну артерію. Цей метод дозволяє досягти селективної гіпотермії головного мозку і має значний потенціал для використання в клінічних умовах [14, 21, 23]. Трансартеріальне охолодження є не тільки ефективним, але й практичним, оскільки його можна виконати ендоваскулярно. Це важливо, оскільки ендоваскулярна терапія вже широко використовується в сучасній клінічній практиці для лікування гострого ішемічного інсульту, що дозволяє впровадити нову методику без необхідності значних змін у медичних процедурах.

Додатково цей метод має значну перевагу в порівнянні з іншими підходами, оскільки він може забезпечити нейропротекцію при значно меншій тривалості охолодження і зниженні температури головного мозку лише на 2–3°C, що є достатнім для досягнення бажаного терапевтичного ефекту [21]. Це робить трансартеріальне охолодження головного мозку особливо перспективним варіантом для пацієнтів, яким необхідне швидке і ефективне лікування в умовах клінічної практики, де час є критичним фактором для успішного результату.

Незважаючи на те, що механізми гіпотермічної нейропротекції все ще перебувають на етапі активних досліджень, нині вважається, що основними її механізмами є зниження метаболізму нервових клітин, що зменшує утворення вільних радикалів, зменшення запальних змін, а також пригнічення ексайтотоксичності та апоптозу [26]. Це дозволяє зберегти функції клітин головного мозку в умовах порушення кровообігу, таких як ішемія, і підвищити їх стійкість до

Pathophysiological mechanisms of the neuroprotective effect of hypothermia

Selective brain cooling, also known as cranio-cerebral hypothermia, is an innovative and promising therapeutic approach that involves cooling only the brain or head while avoiding the adverse systemic effects that may arise from whole-body cooling. This method allows the therapeutic effect to be concentrated on the brain while minimizing risks to other organs and systems, which is a crucial aspect in the treatment of severe neurological conditions [21]. It has been previously reported that hypothermia-induced neuroprotection depends on lowering brain temperature rather than overall body cooling, making selective brain cooling an even more attractive treatment approach [22]. This method avoids potentially undesirable effects, such as cardiovascular dysfunction, which can occur with systemic whole-body cooling, while still providing the necessary neuroprotective effect [23].

Several methods of selective brain cooling have been developed for neuroprotection. These include the placement of a cooling coil under the temporal muscle [24], transventricular cooling [25], and other approaches. However, one of the most promising and widely discussed methods is transarterial brain cooling, which involves perfusion of a cold solution through the ipsilateral carotid artery. This method enables selective brain hypothermia and has significant potential for clinical application [14, 21, 23]. Transarterial cooling is not only effective but also practical, as it can be performed endovascularly. This is particularly important since endovascular therapy is already widely used in modern clinical practice for the treatment of acute ischemic stroke, allowing the introduction of this new technique without significant modifications to existing medical procedures.

Additionally, this method offers a considerable advantage over other approaches because it can provide neuroprotection with a significantly shorter cooling duration and a reduction in brain temperature by only 2–3°C, which is sufficient to achieve the desired therapeutic effect [21]. This makes transarterial brain cooling a particularly promising option for patients requiring rapid and effective treatment in clinical practice, where time is a critical factor for a successful outcome.

Although the mechanisms of hypothermic neuroprotection are still being actively investigated, it is currently believed that the primary mechanisms include reducing neuronal metabolism, which decreases free radical production, reducing inflammatory changes, and suppressing excitotoxicity and apoptosis [26]. This helps preserve brain cell function under conditions of circulatory impairment, such as ischemia, and enhances their resilience to various pathological factors that cause neuronal damage.

For a long time, it was believed that therapeutic hypothermia acts primarily through temperature-dependent metabolic reduction. This leads to decreased oxygen and glucose demand in brain cells, thereby reducing the damage caused by ischemic injury [27]. The amount of adenosine triphosphate (ATP) required

різних патологічних факторів, що спричиняють нервову ушкодження.

Тривалий час вважалося, що терапевтична гіпотермія діє переважно завдяки температурно-залежному зниженню метаболізму. Це призводить до зменшення потреби в кисні та глюкозі в мозкових клітинах, що, в свою чергу, допомагає знизити шкоду від ішемічного ушкодження [27]. Кількість аденозинтрифосфату (АТФ), необхідна для нормального функціонування нейронів, прямо залежить від швидкості метаболічних процесів у мозку. Під час ішемії клітини головного мозку зазнають загибелі через дисбаланс між постачанням АТФ та його потребою, оскільки окисне фосфорилування порушується за умов кисневої недостатності, що є характерним для гіпоксії. Відомо, що при гіпотермії зниження температури мозку на кожен градус Цельсія (від 37 до 27°C) зменшує споживання кисню мозковими тканинами на 6–7% [28]. Це свідчить про те, що гіпотермія може значно знизити метаболічні потреби мозкових тканин, і таким чином обмежити шкоду від ішемії.

Завдяки цьому зниженню потреби в кисні і зменшенню споживання АТФ, гіпотермія може запобігти розвитку ішемії або зменшити її тяжкість під час епізодів порушення чи повної відсутності кровотоку в головному мозку. Це дозволяє зберігати життєздатність мозкових клітин, навіть коли постачання кисню і поживних речовин є обмеженим [26, 29]. Таким чином, гіпотермія виступає як ефективний метод нейропротекції, який дозволяє запобігти або мінімізувати пошкодження мозкових клітин під час гострих ішемічних подій, таких як інсульт чи черепно-мозкові травми, знижуючи потребу в кисні та енергетичних ресурсах на клітинному рівні.

Не менш важливим чинником пошкодження тканин головного мозку є оксидативний стрес, оскільки він сприяє підвищенню продукції токсичних окиснювальних продуктів, таких як активні форми кисню (АФК) та активні форми азоту, а також знижує ефективність внутрішньоклітинних механізмів нейтралізації цих форм кисню. АФК, зокрема, є дуже реактивними молекулами, які можуть спричинити серйозні пошкодження клітинних структур, включаючи мембрани, білки та генетичний матеріал. Існує багато факторів, що сприяють генерації АФК, серед яких порушення в роботі дихального ланцюга мітохондрій, активація ферментів, що стимулюють окиснювальні реакції (наприклад, ксантиноксидаза, НАДФН-оксидаза), а також циркуляція окисно-відновних агентів, таких як вільне залізо [30]. Кумулятивний ефект цих процесів призводить до серйозного пошкодження клітин головного мозку, оскільки токсичні молекули, зокрема пероксиди, можуть руйнувати білки, ліпіди та навіть РНК/ДНК, що погіршує функціонування нейронів та сприяє розвитку нейродегенеративних захворювань.

Терапевтична гіпотермія (ТГ) виявляє значний захисний ефект, знижуючи окиснювальне пошкодження головного мозку. Це досягається шляхом гальмування різноманітних окиснювальних процесів, зокрема активації окиснювальних ферментів, таких як ксантиноксидаза, та зниження продукції АФК, що підтверджено численними клінічними дослідженнями [31]. ТГ також посилює антиоксидантний захист організму, що є важливим фактором для збереження

for normal neuronal function is directly dependent on the metabolic rate in the brain. During ischemia, brain cells die due to an imbalance between ATP supply and demand, as oxidative phosphorylation is disrupted under conditions of oxygen deprivation, characteristic of hypoxia. It is known that for every one-degree Celsius decrease in brain temperature (from 37°C to 27°C), oxygen consumption by brain tissues is reduced by 6–7% [28]. This indicates that hypothermia can significantly reduce the metabolic demands of brain tissues, thereby limiting ischemic damage.

By reducing oxygen demand and ATP consumption, hypothermia can prevent ischemia or lessen its severity during episodes of impaired or complete cessation of cerebral blood flow. This helps preserve the viability of brain cells even when oxygen and nutrient supply is limited [26, 29]. Thus, hypothermia serves as an effective neuroprotection method, preventing or minimizing neuronal damage during acute ischemic events such as stroke or traumatic brain injuries by reducing oxygen and energy demands at the cellular level.

Another critical factor contributing to brain tissue damage is oxidative stress, as it increases the production of toxic oxidative products such as reactive oxygen species (ROS) and reactive nitrogen species (RNS) while reducing the efficiency of intracellular mechanisms that neutralize these oxygen radicals. ROS, in particular, are highly reactive molecules capable of causing severe damage to cellular structures, including membranes, proteins, and genetic material. Numerous factors contribute to ROS generation, including mitochondrial respiratory chain dysfunction, activation of oxidative enzymes (such as xanthine oxidase and NADPH oxidase), and the circulation of redox-active agents such as free iron [30]. The cumulative effect of these processes leads to significant brain cell damage, as toxic molecules, including peroxides, can degrade proteins, lipids, and even RNA/DNA, impairing neuronal function and contributing to neurodegenerative diseases.

Therapeutic hypothermia (TH) exhibits a significant protective effect by reducing oxidative brain damage. This is achieved by inhibiting various oxidative processes, particularly the activation of oxidative enzymes such as xanthine oxidase, and decreasing ROS production, as confirmed by numerous clinical studies [31]. TH also enhances the body's antioxidant defense, which is crucial for preserving neuronal function under stress conditions. This has been demonstrated in multiple clinical studies involving patients with different central nervous system injuries, including stroke and traumatic brain injury [26, 32, 33].

One important aspect of therapeutic hypothermia is its ability to reduce endogenous antioxidant consumption, allowing the body to combat oxidative stress more effectively. This creates favorable conditions for better brain cell recovery following ischemic or traumatic injury. The reduced antioxidant consumption in TH ensures that these molecules remain available to neutralize free radicals generated during oxidative processes [27]. Additionally, TH can inhibit the activity of superoxide dismutase, a key enzyme involved in converting superoxide radicals into less toxic molecules, thereby reducing hydrogen peroxide and hydroxyl radical levels and minimizing oxidative cellular damage [1, 32, 33].

нейронної функції в умовах стресу. Це було продемонстровано в клінічних дослідженнях, які включали пацієнтів з різними ураженнями центральної нервової системи, таких як інсульт і черепно-мозкові травми [26, 32, 33].

Одним з важливих аспектів терапевтичної гіпотермії є те, що вона знижує споживання ендогенних антиоксидантів, що дозволяє організму ефективніше боротися з окиснювальним стресом. Це створює умови для кращого відновлення клітин головного мозку після ішемічного чи травматичного пошкодження. Зниження споживання антиоксидантів в умовах ТГ сприяє тому, що ці молекули залишаються доступними для нейтралізації вільних радикалів, що виникають в результаті окиснювальних процесів [27]. Крім того, ТГ може блокувати активність супероксиддисмутази – важливого ферменту, що бере участь у перетворенні супероксидних радикалів на менш токсичні молекули, що знижує рівень перексиду водню та гідроксильних радикалів, тим самим зменшуючи оксидативне пошкодження клітин [1, 32, 33].

Отже, механізми нейропротекції, що забезпечуються терапевтичною гіпотермією, полягають у зниженні оксидативного стресу та активації захисних антиоксидантних механізмів, це дозволяє ефективно зберігати структуру та функцію клітин головного мозку в умовах ішемії та травми.

Варто відзначити, що при ішемічних пошкодженнях головного мозку відбувається каскад біохімічних реакцій, які можуть призвести до підвищення рівня позаклітинного глутамату, що в свою чергу підвищує чутливість нейронів до активації NMDA-рецепторів. Це призводить до подальшого нервового пошкодження і загибелі нейронів [32]. Оскільки активація NMDA-рецепторів є основним механізмом ексайтотоксичності, що часто спостерігається під час ішемії, важливо контролювати рівень збуджуючих нейромедіаторів. Терапевтична гіпотермія має здатність знижувати рівень таких нейромедіаторів як дофамін і глутамат, що допомагає зменшити гіперзбудливість нервової системи та попередити подальше пошкодження клітин головного мозку. Це відбувається тому, що зниження температури обмежує вивільнення цих нейромедіаторів і знижує їх здатність до активації рецепторів [32].

Гліцин є важливим для активації NMDA-рецепторів, і його підвищення призводить до активації цих рецепторів, що в свою чергу посилює токсичний вплив глутамату. Однак, ТГ знижує рівень гліцину в мозку, що перешкоджає надмірному активаційному впливу глутамату на NMDA-рецептори, зменшуючи таким чином ризик ексайтотоксичності [32, 33]. Це є важливим механізмом нейропротекції, оскільки блокування надмірної активації NMDA-рецепторів знижує пошкодження клітин головного мозку, спричинене збуджувальними нейромедіаторами.

Крім того, гіпотермія знижує споживання глюкози в мозку, що дозволяє зберігати енергетичні запаси клітин, зокрема АТФ. Це важливо під час ішемії, оскільки обмеження постачання кисню і глюкози до тканин головного мозку викликає порушення енергетичного метаболізму. Зниження споживання глюкози дозволяє уповільнити ферментативні процеси, що

Thus, the neuroprotective mechanisms provided by therapeutic hypothermia involve reducing oxidative stress and activating protective antioxidant mechanisms, effectively preserving brain cell structure and function under ischemic and traumatic conditions.

It is important to note that ischemic brain injuries trigger a cascade of biochemical reactions that can lead to increased extracellular glutamate levels, which, in turn, heightens neuronal sensitivity to NMDA receptor activation. This leads to further neuronal damage and cell death [32]. Since NMDA receptor activation is a primary mechanism of excitotoxicity commonly observed during ischemia, controlling excitatory neurotransmitter levels is essential. Therapeutic hypothermia (TH) has the ability to lower the levels of excitatory neurotransmitters such as dopamine and glutamate, helping to reduce neuronal hyperexcitability and prevent further brain cell damage. This occurs because reduced temperature limits neurotransmitter release and decreases their ability to activate receptors [32].

Glycine plays a crucial role in NMDA receptor activation, and its elevation enhances glutamate-induced excitotoxicity. However, therapeutic hypothermia reduces glycine levels in the brain, preventing excessive activation of NMDA receptors and thereby lowering the risk of excitotoxicity [32, 33]. This is an important neuroprotective mechanism, as blocking excessive NMDA receptor activation reduces brain cell damage caused by excitatory neurotransmitters.

Furthermore, hypothermia reduces glucose consumption in the brain, allowing cells to preserve their energy reserves, particularly ATP. This is crucial during ischemia, as restricted oxygen and glucose supply to brain tissues disrupts energy metabolism. Lower glucose consumption slows enzymatic processes, thereby reducing energy demand and helping to maintain cellular viability [33].

Studies have shown that therapeutic hypothermia can prevent apoptosis in the early stages of ischemic injury. This occurs by reducing the activity of caspases – proteins that play a key role in apoptosis. TH also increases levels of the anti-apoptotic protein Bcl-2, which helps maintain mitochondrial integrity and prevent its disruption, one of the primary causes of cell death under ischemic conditions [1, 32, 33]. Thus, TH functions not only as a protective mechanism against excitotoxicity and oxidative stress but also as a powerful method for preventing apoptosis, ultimately preserving neuronal function in brain injury conditions.

A summary of the key mechanisms of the neuroprotective effects of therapeutic hypothermia is presented in Figure 1.

Moreover, hypothermia plays a crucial role in modulating inflammatory factors, enabling a reduction in the body's inflammatory response. In acute traumatic brain injury, activation of the complement system stimulates neutrophil activation pathways, leading to increased levels of pro-inflammatory cytokines such as IL-1 β , IL-6, IL-18, and TNF, which, in turn, exacerbate neuronal damage [34, 35]. Studies have shown that hypothermia can lower pro-inflammatory cytokine levels while simultaneously promoting the production of anti-inflammatory cytokines such as IL-10, which contributes

в свою чергу зменшує потребу в енергетичних ресурсах і допомагає зберегти життєдіяльність клітин [33].

Дослідження показали, що терапевтична гіпотермія здатна запобігати апоптозу на ранніх етапах ішемічного пошкодження. Це відбувається через зниження активності каспаз – білків, які відіграють ключову роль у процесі апоптозу. ТГ також підвищує рівень антиапоптозного білка Bcl-2, що допомагає зберегти цілісність мітохондрій та запобігати їх порушенню, що є однією з основних причин клітинної загибелі в умовах ішемії [1, 32, 33]. Тому ТГ виступає не лише як захисний механізм від ексайтотоксичності та окиснювального стресу, але й як потужний метод запобігання апоптозу, що дозволяє зберегти нейронну функцію в умовах пошкодження головного мозку.

Узагальнене уявлення про ключові механізми нейропротекторної дії терапевтичної гіпотермії наведено на рис. 1.

to the suppression of the inflammatory response [36]. However, anti-inflammatory cytokines such as IL-10 may also be reduced due to the effects of hypothermia, indicating the complexity of its role in regulating inflammatory processes [37]. This suggests that hypothermia plays a multifaceted role in inflammation modulation aimed at protecting neurons; however, these processes require further investigation [8].



Рис. 1. Механізми нейропротекторної дії ТГ (адаптовано за Urits I. [1])
Fig. 1. Mechanisms of the neuroprotective effects of therapeutic hypothermia (adapted from Urits I. [1])

Крім того, гіпотермія відіграє важливу роль у модуляції факторів запалення, що дозволяє зменшити запальну відповідь організму. При гострій травмі головного мозку активація комплементної системи стимулює шляхи активації нейтрофілів, що призводить до підвищення рівнів прозапальних цитокінів, таких як IL-1 β , IL-6, IL-18 і TNF, що в свою чергу посилює пошкодження нейронів [34, 35]. Дослідження показали, що гіпотермія здатна знижувати рівень прозапальних цитокінів і водночас стимулювати вироблення протизапальних цитокінів, таких як IL-10, що сприяє гальмуванню запальної відповіді [36]. Однак протизапальні цитокіни, такі як IL-10, можуть також бути знижені внаслідок впливу гіпотермії, що вказує на складність її дії у регуляції запальних процесів [37]. Це свідчить про те, що гіпотермія може мати складну роль у модуляції запалення, націлену на захист нейронів, однак ці процеси потребують подальшого вивчення [8].

Окрім того, гіпотермія забезпечує значну нейропротекцію, зменшуючи ексайтотоксичність, яка є важливим фактором у патогенезі нейронних пошкоджень. Накопичення ексайтотоксичних амінокислот, таких як

In addition, hypothermia provides significant neuroprotection by reducing excitotoxicity, a critical factor in the pathogenesis of neuronal injury. The accumulation of excitotoxic amino acids such as glutamate plays a key role in the development of ischemic injury, as excessive glutamate release activates NMDA and AMPA (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid) receptors, leading to excessive calcium influx into cells and triggering calcium-mediated cascades that result in neuronal death [38, 39]. Hypothermia reduces glutamate release by downregulating AMPA receptors, thereby limiting calcium influx into cells and facilitating the activation of the human glial glutamate transporter (hGLT-1), which efficiently transports glutamate from the extracellular space back into cells, thus reducing excitotoxicity levels [8].

Through this mechanism, hypothermia helps prevent neuronal damage resulting from neurotransmission disturbances and provides brain protection during ischemic events.

глутамат, має ключове значення у розвитку ішемічного ушкодження, оскільки глутамат, вивільняючись в надмірній кількості, активує рецептори NMDA і аміно-3-гідрокси-5-метил-4-ізоксазол-пропінової кислоти (AMPA), що спричиняє надмірний приплив кальцію в клітини та запуск кальцієвих каскадів, які призводять до загибелі нейронів [38, 39]. Гіпотермія здатна зменшити вивільнення глутамату через понижувальну регуляцію AMPA-рецепторів, що обмежує кальцієвий потік у клітини та сприяє активації людського гліального транспортера глутамату (hGLT-1), який ефективно транспортує глутамат з позаклітинного простору назад у клітини, тим самим знижуючи рівень ексайтотоксичності [8].

Завдяки такому механізму гіпотермія допомагає запобігти нейронним ушкодженням, що виникають у результаті порушення нейротрансмісії, і забезпечує захист головного мозку під час ішемічних подій.

Роль терапевтичної гіпотермії в нейропротекції при ішемічному інсульті

Ішемічний інсульт є однією з головних причин смерті та інвалідності в усьому світі, і статистика вказує на зростання рівня цього захворювання. Це серйозне захворювання виникає, коли кровообіг до певної ділянки головного мозку порушується через закупорку або зменшення потоку крові, що призводить до відсутності постачання кисню та поживних речовин. Внаслідок цього клітини головного мозку гинуть через кисневе голодування і порушення метаболічних процесів. Сьогодні єдиним методом, схваленим Управлінням з харчових продуктів і медикаментів США (FDA) для лікування гострого ішемічного інсульту, є тромболітичне лікування за допомогою рекомбінантного тканинного активатора плазміногену (Т-АП). Цей метод спрямований на розчинення тромбу, що блокує кровообіг в мозку, і відновлення нормального кровопостачання в ураженій ділянці.

Однак, незважаючи на наявність цього лікування, його застосування є обмеженим через часові рамки та протипоказання до використання, що робить необхідним пошук інших терапевтичних стратегій для зменшення ішемічних ушкоджень. Останні дослідження показали, що поєднання різноманітних нейропротекторних стратегій, таких як терапевтична гіпотермія, може стати перспективним доповненням до традиційного лікування ішемічного інсульту. Гіпотермія, знижуючи температуру тіла, має здатність зменшувати метаболічну активність клітин головного мозку, що сприяє зменшенню потреби в кисні і захищає клітини від подальшого пошкодження. Вона широко досліджується для полегшення ішемічного ураження, що виникає також внаслідок зупинки серця, гіпоксично-ішемічної енцефалопатії або ураження спинного мозку [40].

Цей підхід дозволяє значно покращити результати лікування при таких станах, знижуючи ризик розвитку тяжких наслідків для пацієнтів. Терапевтична гіпотермія сприяє зниженню рівня нейропошкодження, модуляції запальних процесів і покращенню клітинного відновлення, що робить її важливим інструментом у боротьбі з ішемічними пошкодженнями головного мозку та інших органів.

The role of therapeutic hypothermia in neuroprotection in ischemic stroke

Ischemic stroke is one of the leading causes of death and disability worldwide, with statistics indicating an increasing incidence. This severe condition occurs when blood flow to a specific area of the brain is disrupted due to an obstruction or reduction in blood supply, leading to oxygen and nutrient deprivation. As a result, brain cells die due to hypoxia and metabolic dysfunction. Currently, the only treatment for acute ischemic stroke approved by the U.S. Food and Drug Administration (FDA) is thrombolytic therapy using recombinant tissue plasminogen activator (tPA). This method aims to dissolve the clot obstructing cerebral blood flow and restore normal circulation in the affected area.

However, despite the availability of this treatment, its application is limited by time constraints and contraindications, necessitating the exploration of alternative therapeutic strategies to mitigate ischemic damage. Recent studies have shown that combining various neuroprotective strategies, such as therapeutic hypothermia, may serve as a promising adjunct to conventional ischemic stroke treatment. By lowering body temperature, hypothermia can reduce the metabolic activity of brain cells, thereby decreasing oxygen demand and protecting neurons from further damage. It is extensively studied for mitigating ischemic damage occurring as a result of cardiac arrest, hypoxic-ischemic encephalopathy, or spinal cord injury [40].

This approach significantly improves treatment outcomes by reducing the risk of severe complications for patients. Therapeutic hypothermia contributes to reducing neuronal injury, modulating inflammatory processes, and enhancing cellular recovery, making it a crucial tool in combating ischemic damage in the brain and other organs.

Таблиця 1. Оцінка клінічної ефективності нейропротекторного лікування в поєднанні з терапевтичною гіпотермією при ішемічному інсульті (адаптовано за Zhang Z. [40])
Table 1. Clinical Evaluation of Neuroprotective Treatment Combined with Therapeutic Hypothermia in Ischemic Stroke (adapted from Zhang Z. [40])

Тип ішемії ГМ Type of Ischemia	Температура (°C) Temperature (°C)	Комбіноване лікування Combined Treatment	Мета дослідження Study Objective	Оцінка Evaluation	Посилання Reference
Транзиторна Transient	33	Т-АП / tPA	Посилений ефект Enhanced effect	Немає / No	[Hemmen TM,]
Транзиторна Transient	32–34	Т-АП / tPA	Посилений ефект Enhanced effect	Немає / No	[Bi M,]
Транзиторна Transient	<35,5	Т-АП / tPA	Можливий/кращий результат Possible / Better Outcome	Так / Yes	[Piironen K,]
Транзиторна Transient	34,5	Т-АП / tPA	Зменшити побічну дію Т-АП Reduce tPA side effects	Так / Yes	[Hong JM,]
Транзиторна Transient	зменшення 2 у мозку	Т-АП / tPA	Можливо і безпечно Possible and safe	Так / Yes	[Chen J,]
Транзиторна Transient	33–35	Кофеїнол + Т-АП Caffeinol + tPA	Можливо / Possible	Так / Yes	[Martin-Schild S]
Постійна Permanent	35	Декомпресійна краніектомія Decompressive craniectomy	Посилений ефект Enhanced effect	Так / Yes	[Els T,]

Примітка: Т-АП – тканинний активатор плазміногену.

Note: tPA – tissue plasminogen activator.

У багатоцентровому дослідженні [41] було вивчено використання ендovasкулярного охолоджуючого пристрою в поєднанні з введенням рекомбінантного тканинного активатора плазміногену (Т-АП) у пацієнтів з гострим інсультом. Пацієнтів лікували в період з 0 до 6 годин після початку симптомів, а потім проводили ендovasкулярне охолодження до 33°C протягом 24 годин. Це лікування добре переносилося пацієнтами, хоча було зафіксовано підвищення частоти пневмонії серед учасників дослідження [14, 25].

Іншим перспективним підходом є поєднання низьких доз кофеїну та етанолу, відомих як кофеїнол, який може ефективно зменшити пошкодження мозку при моделях фокальної церебральної ішемії. Це відбувається через стимуляцію шляхів трансдукції, опосередкованих аденозином, що пригнічують рецептори гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК) і NMDA [42]. Нейропротекторну дію кофеїнолу можна посилити, комбінуючи його з гіпотермією (35°C) на моделях транзиторної оклюзії середньої мозкової артерії [43]. Важливо зазначити, що ефективність цієї терапії значно залежить від точно визначеного терапевтичного вікна, оскільки щоденне введення кофеїнолу протягом двох тижнів до початку ішемічного інсульту може усунути його нейропротекторну дію [44].

Ці стратегії демонструють потенціал для покращення результатів лікування ішемічного інсульту, але також підкреслюють важливість правильно підібраного терапевтичного вікна та можливих побічних ефектів, таких як збільшення частоти пневмонії в деяких випадках.

Порушення гематоенцефалічного бар'єру (ГЕБ) після гострих інсультів справді має значний вплив на розвиток подальших ушкоджень головного мозку, таких як набряк та крововиливи. Це порушення виникає через зміни в білках щільних з'єднань, транспортних білках, клітинах ендотелію, астроцитах

A multicenter study by [41] investigated the use of an endovascular cooling device combined with recombinant tissue plasminogen activator (tPA) administration in patients with acute stroke. Patients were treated within 0 to 6 hours after symptom onset, followed by endovascular cooling to 33°C for 24 hours. The treatment was well tolerated, though an increased incidence of pneumonia was reported among study participants [14, 25].

Another promising approach involves the combination of low doses of caffeine and ethanol, known as caffeinol, which may effectively reduce brain damage in models of focal cerebral ischemia. This occurs through the stimulation of adenosine-mediated transduction pathways that inhibit gamma-aminobutyric acid (GABA) and NMDA receptors [42]. The neuroprotective effect of caffeinol can be enhanced when combined with hypothermia (35°C) in models of transient middle cerebral artery occlusion [43]. It is important to note that the efficacy of this therapy is highly dependent on a precisely defined therapeutic window, as daily administration of caffeinol for two weeks before ischemic stroke onset may nullify its neuroprotective effect [44].

These strategies demonstrate potential for improving ischemic stroke treatment outcomes but also highlight the importance of selecting an appropriate therapeutic window and considering possible side effects, such as increased pneumonia incidence in some cases.

Disruption of the blood-brain barrier (BBB) following acute strokes significantly impacts the development of further brain damage, including edema and hemorrhages. This disruption arises from changes in tight junction proteins, transport proteins, endothelial cells, astrocytes, and neurons, leading to increased vascular permeability and potentially severe complications. Studies have shown that hypothermia, particularly mild to moderate, exerts a protective effect on the BBB

та нейронах, що веде до підвищеної проникності судин і можливих серйозних ускладнень. Дослідження показують, що гіпотермія, зокрема легка та помірна, має захисний ефект на ГЕБ, зменшуючи утворення набряків та запобігаючи втратам білків судинної основи [45, 46]. Це, ймовірно, пов'язано з впливом на активність матричних металопротеїназ (ММП), які відіграють важливу роль у дестабілізації ГЕБ.

Матричні металопротеїнази, такі як MMP-2, -3 та -9, активно беруть участь у руйнуванні позаклітинного матриксу при церебральній ішемії. Зокрема, MMP-9, що продукується в імунних клітинах, відіграє ключову роль у післяінсультному руйнуванні тканин. Підвищена експресія MMP-9 корелює з погіршенням клінічних результатів [4]. Однак гіпотермія може знизити активність цих металопротеїназ, зменшуючи деградацію білків базальної мембрани судин та позаклітинного матриксу. Крім того, гіпотермія допомагає підвищити рівень ендогенних інгібіторів MMP, таких як тканинний інгібітор металопротеїнази-2 (TIMP-2), що також сприяє стабілізації ГЕБ після ішемічного інсульту [13, 14, 48].

Таким чином, гіпотермія не лише обмежує ушкодження тканин мозку шляхом зниження активності ММП, але й підтримує стабільність гематоенцефалічного бар'єру, що є важливим компонентом для зменшення подальших ускладнень та поліпшення клінічних результатів у пацієнтів із гострим інсультом.

Останнім часом спостерігається значний інтерес до вивчення медикаментозної гіпотермії як потенційного і ефективного методу лікування ішемічного інсульту [44, 49]. Така терапевтична стратегія була запропонована з метою досягнення найкращих результатів від застосування гіпотермії в клінічних умовах, при цьому з максимально можливим зменшенням ризику виникнення побічних ефектів, які можуть супроводжувати традиційні методи фізичного охолодження. Враховуючи важливість своєчасного та ефективного втручання при ішемічному інсульті, медикаментозні методи можуть стати чудовою альтернативою для досягнення бажаного результату без значних ускладнень. На сьогодні існує вісім основних груп фармакологічних засобів або агоністів, що здатні індукувати гіпотермію. Ці активні речовини мають різноманітний вплив на фізіологічні системи організму, серед яких варто зазначити канабіноїди, опіоїди, ванілоїд 1 (TRPV1), нейротензин, похідні тироксину, дофамін, а також гази, зокрема ксенон та гелій, і похідні аденозину. Особливо цікавим є той факт, що деякі з цих фармакологічних засобів, зокрема канабіноїди, можуть не тільки ініціювати гіпотермію з метою нейропротекції, але й мають інші корисні фармакологічні ефекти, що допомагають захищати нервову систему. Наприклад, канабіноїди здатні знижувати запальні процеси та сприяти зменшенню рівня оксидативного стресу в клітинах, що може значно поліпшити стан пацієнтів, які перенесли інсульт [49]. Це відкриття може свідчити про те, що медикаментозна гіпотермія є більш перспективною і результативною стратегією лікування в порівнянні з традиційними методами фізичного охолодження, завдяки додатковому синергічному ефекту активних речовин, які використовуються для досягнення нейропротекції. Такі комбінації активних фармакологічних засобів можуть значно підвищити

by reducing edema formation and preventing the loss of vascular structural proteins [45, 46]. This effect is likely due to the modulation of matrix metalloproteinase (MMP) activity, which plays a crucial role in BBB destabilization.

Matrix metalloproteinases such as MMP-2, -3, and -9 actively contribute to extracellular matrix degradation during cerebral ischemia. Specifically, MMP-9, produced by immune cells, plays a key role in post-stroke tissue breakdown. Increased MMP-9 expression correlates with poorer clinical outcomes [4]. However, hypothermia can reduce the activity of these metalloproteinases, limiting the degradation of basement membrane proteins and the extracellular matrix. Additionally, hypothermia helps increase the levels of endogenous MMP inhibitors, such as tissue inhibitor of metalloproteinase-2 (TIMP-2), further stabilizing the BBB following ischemic stroke [13, 14, 48].

Thus, hypothermia not only mitigates brain tissue damage by reducing MMP activity but also maintains BBB stability, which is essential for minimizing complications and improving clinical outcomes in patients with acute stroke.

Recently, there has been significant interest in investigating pharmacologically induced hypothermia as a potential and effective method for ischemic stroke treatment [44, 49]. This therapeutic strategy has been proposed to maximize the benefits of hypothermia in clinical settings while minimizing the risk of side effects associated with traditional physical cooling methods. Given the importance of timely and effective intervention in ischemic stroke, pharmacological approaches may serve as a valuable alternative for achieving the desired neuroprotective effects without substantial complications. To date, eight major classes of pharmacological agents or agonists have been identified that can induce hypothermia. These active substances exert diverse effects on physiological systems, including cannabinoids, opioids, vanilloid receptor 1 (TRPV1) agonists, neurotensin, thyroxine derivatives, dopamine, and gases such as xenon and helium, as well as adenosine derivatives. Notably, some of these pharmacological agents, such as cannabinoids, not only induce hypothermia for neuroprotection but also possess additional beneficial pharmacological effects that help safeguard the nervous system. For instance, cannabinoids can reduce inflammation and oxidative stress levels in cells, which may significantly improve the condition of stroke patients [49]. These findings suggest that pharmacologically induced hypothermia represents a more promising and effective treatment strategy compared to traditional physical cooling methods, as it offers additional synergistic benefits from active compounds used for neuroprotection. Such combinations of pharmacological agents may significantly enhance ischemic stroke treatment efficacy, reducing the risk of neurological complications and improving long-term outcomes [50].

Another major advantage of pharmacologically induced hypothermia is its ability to influence central thermoregulation, particularly through mechanisms controlled by the hypothalamus, which serves as the primary thermoregulatory center in the body [49]. Research in this field has demonstrated that certain drugs, particularly those interacting with TRPV1 receptors,

ефективність лікування ішемічного інсульту, знижуючи ризик розвитку неврологічних ускладнень та покращуючи довготривалі результати [50].

Іншою значною перевагою медикаментозно індукованої гіпотермії є її здатність впливати на центральну терморегуляцію, зокрема через механізми, що контролюються гіпоталамусом, який є головним центром терморегуляції в організмі [49]. Дослідження, проведені в цій галузі, показали, що деякі лікарські засоби, зокрема ті, які взаємодіють з рецептором TRPV1, нейротензином та похідними тироксину, мають здатність впливати на механізми контролю температури тіла. Ці фармакологічні агенти здатні знижувати активність компенсаторних терморегуляторних реакцій при охолодженні, що є важливим аспектом для забезпечення ефективності гіпотермії при лікуванні ішемічного інсульту. Зокрема, медикаментозна індукція гіпотермії може зменшити прояви таких фізіологічних реакцій, як тремтіння та судинний спазм, які часто заважають ефективному проведенню гіпотермії у пацієнтів з інсультом. Це особливо важливо в тих випадках, коли пацієнти перебувають у свідомості, оскільки зниження дискомфорту дозволяє проводити терапію без значного стресу для хворого.

Таким чином, використання таких засобів може бути надзвичайно корисним у поєднанні з фізичним охолодженням, адже воно дозволяє значно зменшити дискомфорт у пацієнтів, прискорити процес охолодження тіла та продовжити час, протягом якого можна безпечно здійснювати охолодження без ризику для здоров'я пацієнта. Знижуючи небажані побічні ефекти, такі медикаментозні стратегії можуть істотно покращити результативність лікування і дозволяють безпечно проводити терапію гіпотермією протягом тривалого часу [49].

Таким чином, метод ТГ є одним із найбільш обнадійливих і перспективних підходів до терапії ішемічного інсульту. Цей метод має величезний потенціал, оскільки здатний суттєво покращити стан пацієнтів, зменшуючи обсяг ураження мозку, а також мінімізуючи ризики розвитку вторинних пошкоджень, що часто виникають після основного інсульту. Значна кількість досліджень, що були проведені в останні роки, дозволила глибше зрозуміти основні механізми, які лежать в основі терапевтичної гіпотермії, а також підтвердити її ефективність у захисті нервових клітин від подальшого пошкодження, спричиненого ішемією. Ці результати відкривають нові горизонти для використання методу в клінічній практиці.

Складність і різноманітність механізмів дії терапевтичної гіпотермії дають підстави вважати, що цей метод має потужний терапевтичний вплив на нервову систему, який може значно поліпшити клінічні результати лікування пацієнтів з ішемічним інсультом. Проте, незважаючи на значні результати, все ще існують деякі питання, на які не було знайдено однозначних і чітких відповідей. Це свідчить про необхідність проведення подальших наукових досліджень, щоб більш детально дослідити механізми дії ТГ і визначити оптимальні умови для її застосування в клінічній практиці.

Для того, щоб максимально реалізувати потенціал цього методу лікування і забезпечити його безпечно та ефективно використання, необхідно провести

neurotensin, and thyroxine derivatives, can modulate body temperature control mechanisms. These pharmacological agents can reduce compensatory thermoregulatory reactions during cooling, an important aspect of ensuring hypothermia effectiveness in ischemic stroke treatment.

Furthermore, the use of such agents in combination with physical cooling may be highly beneficial, as it significantly reduces patient discomfort, accelerates body cooling, and extends the safe duration of cooling without posing health risks. By minimizing unwanted side effects, these pharmacological strategies can significantly enhance treatment efficacy and allow for safe long-term hypothermia therapy [49].

Thus, therapeutic hypothermia remains one of the most promising and hopeful approaches for ischemic stroke therapy. This method has enormous potential, as it can significantly improve patient outcomes by reducing brain damage and minimizing the risks of secondary injuries that often occur after the primary stroke. A substantial number of studies conducted in recent years have provided a deeper understanding of the key mechanisms underlying therapeutic hypothermia and confirmed its effectiveness in protecting neural cells from further ischemic damage. These findings open new horizons for applying this method in clinical practice.

The complexity and diversity of therapeutic hypothermia's mechanisms of action suggest that this method has a powerful therapeutic impact on the nervous system, which can substantially improve clinical outcomes for ischemic stroke patients. However, despite its promising results, there are still some unresolved questions requiring further scientific investigation. This highlights the need for continued research to explore the mechanisms of therapeutic hypothermia in greater detail and determine the optimal conditions for its application in clinical practice.

To fully realize the potential of this treatment method and ensure its safe and effective use, additional experimental trials and clinical studies are necessary. This will allow for the precise establishment of the most effective therapeutic hypothermia applications, as well as the determination of optimal dosages and time intervals for its use, making this method even more accessible and efficient in treating ischemic stroke [49].

додаткові експериментальні випробування та клінічні дослідження. Це дозволить точно встановити найбільш ефективні способи застосування терапевтичної гіпотермії, а також визначити оптимальні дозування та часові інтервали для її використання, що зробить цей метод ще більш доступним і результативним у лікуванні ішемічного інсульту [49].

Вплив терапевтичної гіпотермії на нейропластичність та відновлення після черепно-мозкових травм: можливості та виклики

Як відомо, черепно-мозкова травма (ЧМТ) зазвичай призводить до серйозних пошкоджень головного мозку, зокрема до дендритної та синаптичної дегенерації, загибелі клітин, набряку, зсуву аксонів, крововиливу, а також зниження збудливості нейронів. У результаті таких пошкоджень організм покладається на пластичні процеси для компенсації травми та відновлення функцій нейрональних мереж. Нейропластичність, яка є основним механізмом відновлення мозкових функцій після травми, включає молекулярні та анатомічні модифікації, що виникають як відповідь на різні чинники, зокрема старіння, пережиті стреси, гормональні зміни, лікарські препарати, а також різноманітні захворювання або травми головного мозку [51–53].

Нейропластичність описує процеси, через які мозок змінюється та адаптується після пошкоджень. Це включає молекулярні та структурні зміни на рівні нейронів і їх з'єднань. Основними механізмами, які здійснюють ці пластичні зміни, є синаптогенез, нейрогенез і ангиогенез. Синаптогенез відноситься до формування нових синапсів між нейронами, нейрогенез – до утворення нових нейронів, а ангиогенез – до формування нових кровоносних судин, що підтримують відновлені або нові нейрональні структури. Ці анатомічні зміни підтримуються численними молекулярними процесами, такими як фактори росту, що відіграють ключову роль у стимуляції та організації цих процесів [51, 54–56]. Ці каскади молекулярних реакцій формуються та вдосконалюються як внутрішніми, так і зовнішніми факторами, включаючи нейрохімічні сигнали, механічні впливи, а також вплив навколишнього середовища та реабілітаційних процедур.

Згідно з наявними даними, терапевтична гіпотермія не заважає нейропластичності або нейрогенезу, проте є кілька важливих аспектів, які потребують подальшого/більш детального дослідження. По-перше, необхідно провести більше досліджень для того, щоб оцінити повний спектр впливу ТГ на нейропластичність, оскільки більшість наукових робіт до цього часу не розглядали прямі чи непрямі ефекти цієї терапії на пластичні процеси в мозку. Це важливе питання, адже пластичність є основним механізмом відновлення функцій нервової системи після травм або захворювань, і її зміни можуть мати суттєвий вплив на результати лікування.

По-друге, для точнішої оцінки ефективності ТГ слід використовувати більш комплексні методи вимірювання нейропластичності, а також визначити оптимальні часові параметри для спостережень. Це дозволить точніше виявити, на які етапи відновлення нервової системи впливає ТГ, та як довго триває

The impact of therapeutic hypothermia on neuroplasticity and recovery after traumatic brain injury: opportunities and challenges

It is well known that traumatic brain injury (TBI) typically leads to a range of severe brain damages, including dendritic and synaptic degeneration, cell death, edema, axonal shearing, hemorrhage, and reduced neuronal excitability. As a result of such injuries, the body relies on plastic processes to compensate for trauma and restore the functions of neural networks. Neuroplasticity, the primary mechanism of brain function recovery after trauma, involves molecular and anatomical modifications in response to various factors, including aging, stress, hormonal changes, pharmaceutical agents, and various neurological diseases or injuries [51–53].

Neuroplasticity describes the processes through which the brain changes and adapts following injury. This includes molecular and structural changes at the level of neurons and their connections. The primary mechanisms responsible for these plastic changes are synaptogenesis, neurogenesis, and angiogenesis. Synaptogenesis refers to the formation of new synapses between neurons, neurogenesis involves the generation of new neurons, and angiogenesis pertains to the development of new blood vessels that support either restored or newly formed neuronal structures. These anatomical changes are maintained by numerous molecular processes, such as growth factors that play a key role in stimulating and organizing these processes [51, 54–56]. These molecular reaction cascades are influenced and refined by both internal and external factors, including neurochemical signals, mechanical influences, as well as environmental and rehabilitation interventions.

According to existing data, therapeutic hypothermia (TH) does not interfere with neuroplasticity or neurogenesis. However, several critical aspects require further and more detailed investigation. First, additional research is needed to fully evaluate the spectrum of TH's effects on neuroplasticity, as most scientific studies to date have not considered the direct or indirect effects of this therapy on plastic processes in the brain. This is a crucial issue since plasticity is the primary mechanism for restoring nervous system functions after injury or disease, and its modulation could significantly impact treatment outcomes.

Second, to accurately assess the efficacy of TH, more comprehensive methods for measuring neuroplasticity should be used, along with determining the optimal time parameters for observations. This will help to better identify the specific stages of nervous system recovery affected by TH and the duration of its effects. Third, most of the studies discussed in the scientific literature have used a moderate level of hypothermia, with temperatures ranging from 30°C to 35°C. However, it is essential to conduct experiments varying factors

ефект її застосування. По-третє, більшість досліджень, що обговорюються в науковій літературі, використовували помірний рівень гіпотермії, з температурою в діапазоні від 30°C до 35°C. Проте важливо проводити експерименти, в яких будуть варіюватися такі параметри, як глибина охолодження, тривалість охолодження та час початку терапії, щоб зрозуміти, які саме параметри найбільш ефективні для стимуляції нейропластичності, а які, навпаки, можуть чинити негативний вплив на процеси відновлення. Це особливо важливо в контексті використання локального охолодження, оскільки його ефективність може варіювати залежно від конкретної ділянки мозку, що охолоджується.

По-четверте, фармакологічні препарати, які часто використовуються разом з ТГ у клінічній практиці, мають бути ретельно оцінені в доклінічних моделях для того, щоб визначити їх вплив на нейропластичність після різних патологій. Це дасть змогу забезпечити їх безпечність і ефективність у поєднанні з ТГ. Такі дослідження повинні проводитися для всіх типів моделей і патологій, щоб мати змогу отримати повноцінну та об'єктивну інформацію, яку можна буде застосувати в клінічній практиці для підвищення результативності лікування [51].

На відміну від сприятливого впливу гіпотермії, численні експериментальні та клінічні дослідження підкреслюють шкідливий вплив навіть легкого підвищення внутрішньої температури тіла після багатьох видів травм головного мозку (ГМ) [57–59]. Це важливе спостереження, оскільки підвищена температура може мати серйозні наслідки для пацієнтів з черепно-мозковими травмами (ЧМТ). У клінічній практиці пацієнти, які переживають черепно-мозкові травми, часто проходять через епізоди апраксії або гіпертермії протягом перших кількох днів після важкої травми. Ці періоди підвищення температури тіла потребують інтенсивної терапії і можуть бути асоційовані з тривалішим перебуванням пацієнтів у відділеннях інтенсивної терапії, що, у свою чергу, погіршує загальні результати лікування та відновлення пацієнтів. Таким чином, гіпертермія може значно ускладнити клінічний курс після травм і збільшити ризик ускладнень [60, 61].

Додатково, підвищення температури навколишнього середовища у пацієнтів з тяжкою ЧМТ на догоспітальному етапі також асоціюється з гіршими результатами лікування, що підтверджується даними з клінічної практики [59]. Така ситуація може погіршити перебіг хвороби і спричинити більші ураження тканин мозку, оскільки температура є критичним фактором у процесах метаболізму нейронів і відновлення після травми. Подібні висновки були отримані і в експериментальних моделях субарахноїдального крововиливу та пошкодження спинного мозку, де посттравматична гіпертермія була пов'язана з посиленням гістопатологічних ушкоджень, збільшенням набряку та погіршенням довгострокових порушень поведінки. Це свідчить про серйозний вплив температури на тяжкість травм і їх наслідки для пацієнтів [57, 62].

Крім того, гетерогенність пацієнтів із ЧМТ є важливим фактором, що значною мірою впливає на ефективність гіпотермічної терапії. Відомо, що результати лікування за допомогою гіпотермії можуть варіюватися залежно від моделей ушкоджень. Це зумовлено

such as cooling depth, duration, and initiation time of therapy to determine which parameters are most effective in stimulating neuroplasticity and which may have a negative impact on recovery processes. This is particularly important in the context of localized cooling, as its effectiveness may vary depending on the specific brain region being cooled.

Fourth, pharmaceutical agents often used in combination with TH in clinical practice should be carefully evaluated in preclinical models to assess their impact on neuroplasticity following different pathologies. This would ensure their safety and efficacy when combined with TH. Such studies should be conducted across various models and pathologies to obtain comprehensive and objective information applicable in clinical practice to enhance treatment outcomes [51].

Unlike the beneficial effects of hypothermia, numerous experimental and clinical studies highlight the detrimental impact of even mild increases in core body temperature following various types of brain injuries (BI) [57–59]. This is an important observation, as elevated temperature can have serious consequences for patients with traumatic brain injuries (TBI). In clinical practice, patients who experience TBI often undergo episodes of apraxia or hyperthermia within the first few days after severe injury. These periods of increased body temperature require intensive therapy and may be associated with prolonged stays in intensive care units, which, in turn, worsen overall treatment and recovery outcomes. Thus, hyperthermia can significantly complicate the clinical course post-injury and increase the risk of complications [60, 61].

Additionally, elevated environmental temperatures in patients with severe TBI at the pre-hospital stage have also been associated with poorer treatment outcomes, as confirmed by clinical practice data [59]. Such conditions can worsen disease progression and lead to more extensive brain tissue damage, as temperature is a critical factor in neuronal metabolism and post-injury recovery. Similar findings have been obtained in experimental models of subarachnoid hemorrhage and spinal cord injury, where post-traumatic hyperthermia was associated with increased histopathological damage, exacerbated edema, and worsened long-term behavioral impairments. This highlights the significant impact of temperature on the severity of injuries and their consequences for patients [57, 62].

Moreover, the heterogeneity of TBI patients is an important factor that significantly influences the effectiveness of hypothermic therapy. It is known that treatment outcomes using hypothermia may vary depending on the model of injury. This is due to differences in injury severity or neuropathological characteristics of patients, such as focal or diffuse brain damage. Therefore, applying a single therapeutic strategy for different types of traumatic injuries may be challenging and not always effective, as different types of injuries require an individualized treatment approach [57].

відмінностями у тяжкості травм або в невропатологічних характеристиках пацієнтів, наприклад, вогнищевими чи дифузними ушкодженнями головного мозку. Тому застосування однієї терапевтичної стратегії для лікування різних типів травматичних ушкоджень може бути складним і не завжди ефективним, оскільки різні типи травм вимагають індивідуального підходу до лікування [57].

ВИСНОВКИ

Терапевтична гіпотермія, зокрема селективне охолодження головного мозку, є перспективним напрямком нейропротекторної терапії, що дозволяє значно знижувати метаболічні потреби мозкових клітин, обмежуючи шкоду від ішемії та травматичних ушкоджень. Механізми її дії включають зниження оксидативного стресу, обмеження ексайтотоксичності, а також зменшення запальних процесів, що сприяють збереженню функціональної цілісності нервової тканини. Селективне охолодження, завдяки своєму фокусу на мозок, дозволяє досягти терапевтичного ефекту при мінімізації системних побічних ефектів, що характерні для загальної гіпотермії. Незважаючи на обнадійливі результати, зокрема у контексті ішемії та черепно-мозкових травм, необхідні подальші дослідження для детальнішого розуміння механізмів нейропротекції та удосконалення терапевтичних стратегій. Це дозволить максимально ефективно інтегрувати терапевтичну гіпотермію в клінічну практику для лікування різноманітних неврологічних захворювань.

Терапевтична гіпотермія є перспективним методом лікування ішемічного інсульту, що дозволяє знижувати нейропошкодження через зменшення метаболічної активності клітин мозку та зниження потреби в кисні. Вона ефективно зменшує рівень запалення, оксидативного стресу і підтримує стабільність гематоенцефалічного бар'єру, що сприяє зменшенню подальших ушкоджень. Поєднання гіпотермії з іншими терапевтичними стратегіями, такими як тканинний активатор плазміногену та кофеїнол, може покращити результати лікування, хоча важливим є точно визначене терапевтичне вікно для її застосування. Незважаючи на обнадійливі результати, необхідні подальші дослідження для уточнення оптимальних дозувань та умов застосування гіпотермії, а також для мінімізації потенційних побічних ефектів, таких як підвищена частота пневмонії або порушення терморегуляції.

Нейропластичність є важливим механізмом відновлення функцій головного мозку після черепно-мозкової травми, який включає молекулярні та структурні зміни, такі як синаптогенез, нейрогенез та ангиогенез. Терапевтична гіпотермія може позитивно впливати на ці процеси, але для більш точного оцінювання її ефективності необхідні додаткові дослідження, що зосереджені на оптимальних параметрах терапії, взаємодії з фармакологічними препаратами та впливі на різні етапи відновлення. Водночас підвищення температури тіла чи навколишнього середовища після черепно-мозкових травм може погіршити результат лікування та спричинити додаткові пошкодження мозку. Врахування гетерогенності пацієнтів з ЧМТ є також критичним для розробки індивідуалізованих терапевтичних підходів.

CONCLUSIONS

Therapeutic hypothermia, particularly selective brain cooling, is a promising approach in neuroprotective therapy that significantly reduces the metabolic demands of brain cells, thereby limiting damage from ischemia and traumatic injuries. Its mechanisms of action include reducing oxidative stress, limiting excitotoxicity, and decreasing inflammatory processes, all of which contribute to maintaining the functional integrity of nervous tissue. Selective cooling, by targeting the brain specifically, achieves therapeutic effects while minimizing the systemic side effects associated with whole-body hypothermia. Despite encouraging results, particularly in the context of ischemia and traumatic brain injuries, further research is needed to gain a more detailed understanding of neuroprotection mechanisms and to refine therapeutic strategies. This will enable the most effective integration of therapeutic hypothermia into clinical practice for the treatment of various neurological disorders.

Therapeutic hypothermia is a promising treatment for ischemic stroke, as it reduces neuronal damage by lowering the metabolic activity of brain cells and decreasing oxygen demand. It effectively mitigates inflammation, oxidative stress, and helps maintain the stability of the blood-brain barrier, thereby reducing further damage. Combining hypothermia with other therapeutic strategies, such as tissue plasminogen activator (tPA) and caffeine, may enhance treatment outcomes, although precise determination of the therapeutic window for its application is crucial. Despite promising results, further research is necessary to refine optimal dosages and application conditions for hypothermia, as well as to minimize potential side effects, such as an increased incidence of pneumonia or disruptions in thermoregulation.

Neuroplasticity is a key mechanism in brain function recovery following traumatic brain injury (TBI), involving molecular and structural changes such as synaptogenesis, neurogenesis, and angiogenesis. Therapeutic hypothermia may have a beneficial effect on these processes, but additional research is needed to precisely assess its efficacy, focusing on optimal therapy parameters, interactions with pharmacological agents, and effects on different stages of recovery. At the same time, elevated body or environmental temperature following TBI can worsen treatment outcomes and lead to further brain damage. Considering the heterogeneity of TBI patients is also critical for developing individualized therapeutic approaches.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

REFERENCES

- Urits I., Jones M.R., Orhurhu V., Sikorsky A., Seifert D., Flores C., et al. A comprehensive update of current anesthesia perspectives on therapeutic hypothermia. *Advanced Therapy*. 2019. Vol. 36, № 9. P. 2223–2232. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12325-019-01019-z>
- Bindu B., Bindra A., Rath G. Temperature management under general anesthesia: Compulsion or option. *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology*. 2017. Vol. 33, № 3. P. 306–316. DOI: https://doi.org/10.4103/joacp.JOACP_334_16
- Morrison S.F., Nakamura K. Central mechanisms for thermoregulation. *Annual Review of Physiology*. 2019. Vol. 81. P. 285–308. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-020518-114546>
- Sun Y.J., Zhang Z.Y., Fan B., Li G.Y. Neuroprotection by therapeutic hypothermia. *Frontiers in Neuroscience*. 2019. Vol. 13. P. 586. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00586>
- Danzl D.F., Pozos R.S. Accidental hypothermia. *The New England Journal of Medicine*. 1994. Vol. 331. P. 1756–1760. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJM199412293312607>
- Polderman K.H., Herold I. Therapeutic hypothermia and controlled normothermia in the intensive care unit: practical considerations, side effects, and cooling methods. *Critical Care Medicine*. 2009. Vol. 37. P. 1101–1120. DOI: <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181962ad5>
- Tveita T., Sieck G.C. Physiological impact of hypothermia: The good, the bad, and the ugly. *Physiology (Bethesda)*. 2022. Vol. 37, № 2. P. 69–87. DOI: <https://doi.org/10.1152/physiol.00025.2021>
- Krieger D.W., Yenari M.A. Therapeutic hypothermia for acute ischemic stroke: what do laboratory studies teach us? *Stroke*. 2004. Vol. 35, № 6. P. 1482–1489. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000126118.44249.5c>
- Clark D.L., Penner M., Orellana-Jordan I.M., Colbourne F. Comparison of 12, 24 and 48 h of systemic hypothermia on outcome after permanent focal ischemia in rat. *Experimental Neurology*. 2008. Vol. 212, № 2. P. 386–392. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2008.04.016>
- Lawrence E.J., Dentcheva E., Curtis K.M., Roberts V.L., Siman R., Neumar R.W. Neuroprotection with delayed initiation of prolonged hypothermia after in vitro transient global brain ischemia. *Resuscitation*. 2005. Vol. 64, № 3. P. 383–388. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2004.07.016>
- Colbourne F., Corbett D. Delayed and prolonged post-ischemic hypothermia is neuroprotective in the gerbil. *Brain Research*. 1994. Vol. 654, № 2. P. 265–272. DOI: [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(94\)90488-x](https://doi.org/10.1016/0006-8993(94)90488-x)
- Colbourne F., Li H., Buchan A.M. Indefatigable CA1 sector neuroprotection with mild hypothermia induced 6 hours after severe forebrain ischemia in rats. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 1999. Vol. 19, № 7. P. 742–749. DOI: <https://doi.org/10.1097/00004647-199907000-00003>
- Kurusu K., Yenari M.A. Therapeutic hypothermia for ischemic stroke: pathophysiology and future promise. *Neuropharmacology*. 2018. Vol. 134(B). P. 302–309. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.08.025>
- Kurusu K., Abumiya T., Ito M., Gekka M., Osanai T., Shichinohe H., et al. Transarterial regional hypothermia provides robust neuroprotection in a rat model of permanent middle cerebral artery occlusion with transient collateral hypoperfusion. *Brain Research*. 2016. Vol. 1651. P. 95–103. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2016.09.017>
- Shackelford R.T., Hegedus S.A. Factors affecting cerebral blood flow – experimental review: sympathectomy, hypothermia, CO2 inhalation and pavarine. *Annals of Surgery*. 1966. Vol. 163, № 5. P. 771–777. DOI: <https://doi.org/10.1097/00000658-196605000-00014>
- Hägerdal M., Harp J., Nilsson L., Siesjö B. K. The effect of induced hypothermia upon oxygen consumption in the rat brain. *Journal of Neurochemistry*. 1975. Vol. 24, № 2. P. 311–316. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1975.tb11881.x>
- Lee J.M., Zipfel G.J., Choi D.W. The changing landscape of ischaemic brain injury mechanisms. *Nature*. 1999. Vol. 399, № 6738. P. A7–A14. DOI: <https://doi.org/10.1038/399a007>
- Romanovsky A.A. Thermoregulation: some concepts have changed. Functional architecture of the thermoregulatory system. *American Journal of Physiology – Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2007. Vol. 292, № 1. P. R37–R46. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00668.2006>
- Feketa V.V., Marrelli S.P. Induction of therapeutic hypothermia by pharmacological modulation of temperature-sensitive TRP channels: theoretical framework and practical considerations. *Temperature (Austin)*. 2015. Vol. 2, № 2. P. 244–257. DOI: <https://doi.org/10.1080/23328940.2015.1024383>
- Page M.J., McKenzie J.E., Bossuyt P.M., et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2021. Vol. 74, № 9. P. 790–799. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rec.2021.07.010> Correction in: *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2022. Vol. 75, № 2. P. 192. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rec.2021.10.019>
- Urits I., Jones MR., Orhurhu V., Sikorsky A., Seifert D., Flores C., et al. A Comprehensive Update of Current Anesthesia Perspectives on Therapeutic Hypothermia. *Advanced Therapy*. 2019;36(9):2223–32. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12325-019-01019-z>
- Bindu B., Bindra A., Rath G. Temperature management under general anesthesia: Compulsion or option. *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology*. 2017;33(3):306–16. DOI: https://doi.org/10.4103/joacp.JOACP_334_16
- Morrison SF, Nakamura K. Central Mechanisms for Thermoregulation. *Annual Review of Physiology*. 2019;81:285–308. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-020518-114546>
- Sun YJ, Zhang ZY, Fan B, Li GY. Neuroprotection by Therapeutic Hypothermia. *Frontiers in Neuroscience*. 2019;13:586. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00586>
- Danzl DF, Pozos RS. Accidental hypothermia. *The New England Journal of Medicine*. 1994;331:1756–60. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJM199412293312607>
- Polderman KH, Herold I. Therapeutic hypothermia and controlled normothermia in the intensive care unit: practical considerations, side effects, and cooling methods. *Critical Care Medicine*. 2009;37:1101–20. DOI: <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181962ad5>
- Tveita T, Sieck GC. Physiological Impact of Hypothermia: The Good, the Bad, and the Ugly. *Physiology (Bethesda)*. 2022;37(2):69–87. DOI: <https://doi.org/10.1152/physiol.00025.2021>
- Krieger DW, Yenari MA. Therapeutic hypothermia for acute ischemic stroke: what do laboratory studies teach us? *Stroke*. 2004;35(6):1482–9. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000126118.44249.5c>
- Clark DL, Penner M, Orellana-Jordan IM, Colbourne F. Comparison of 12, 24 and 48 h of systemic hypothermia on outcome after permanent focal ischemia in rat. *Experimental Neurology*. 2008;212(2):386–92. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2008.04.016>
- Lawrence EJ, Dentcheva E, Curtis KM, Roberts VL, Siman R, Neumar RW. Neuroprotection with delayed initiation of prolonged hypothermia after in vitro transient global brain ischemia. *Resuscitation*. 2005;64(3):383–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2004.07.016>
- Colbourne F, Corbett D. Delayed and prolonged post-ischemic hypothermia is neuroprotective in the gerbil. *Brain Research*. 1994;654(2):265–72. DOI: [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(94\)90488-x](https://doi.org/10.1016/0006-8993(94)90488-x)
- Colbourne F, Li H, Buchan AM. Indefatigable CA1 sector neuroprotection with mild hypothermia induced 6 hours after severe forebrain ischemia in rats. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 1999;19(7):742–9. DOI: <https://doi.org/10.1097/00004647-199907000-00003>
- Kurusu K, Yenari MA. Therapeutic hypothermia for ischemic stroke: pathophysiology and future promise. *Neuropharmacology*. 2018;134(B):302–9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.08.025>
- Kurusu K, Abumiya T, Ito M, Gekka M, Osanai T, Shichinohe H, et al. Transarterial regional hypothermia provides robust neuroprotection in a rat model of permanent middle cerebral artery occlusion with transient collateral hypoperfusion. *Brain Research*. 2016;1651:95–103. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2016.09.017>
- Shackelford RT, Hegedus SA. Factors affecting cerebral blood flow – experimental review: sympathectomy, hypothermia, CO2 inhalation and pavarine. *Annals of Surgery*. 1966;163(5):771–7. DOI: <https://doi.org/10.1097/00000658-196605000-00014>
- Hägerdal M, Harp J, Nilsson L, Siesjö BK. The effect of induced hypothermia upon oxygen consumption in the rat brain. *Journal of Neurochemistry*. 1975;24(2):311–6. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1975.tb11881.x>
- Lee JM, Zipfel GJ, Choi DW. The changing landscape of ischaemic brain injury mechanisms. *Nature*. 1999;399(6738):A7–14. DOI: <https://doi.org/10.1038/399a007>
- Romanovsky AA. Thermoregulation: some concepts have changed. Functional architecture of the thermoregulatory system. *American Journal of Physiology – Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2007;292(1):R37–46. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00668.2006>
- Feketa VV, Marrelli SP. Induction of therapeutic hypothermia by pharmacological modulation of temperature-sensitive TRP channels: theoretical framework and practical considerations. *Temperature (Austin)*. 2015;2(2):244–57. DOI: <https://doi.org/10.1080/23328940.2015.1024383>
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2021;74(9):790–799. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rec.2021.07.010> Correction in: *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2022;75(2):192. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rec.2021.10.019>

21. Kurisu K., Abumiya T., Nakamura H., Shimbo D., Shichinohe H., Nakayama N., et al. Transarterial Regional Brain Hypothermia Inhibits Acute Aquaporin-4 Surge and Sequential Microvascular Events in Ischemia/Reperfusion Injury. *Neurosurgery*. 2016; Vol. 79, № 1. P. 125–134. DOI: <https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000001088>
22. Busto R., Dietrich W.D., Globus M.Y., Valdés I., Scheinberg P., Ginsberg M.D. Small differences in intraischemic brain temperature critically determine the extent of ischemic neuronal injury. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 1987. Vol. 7, № 6. P. 729–738. DOI: <https://doi.org/10.1038/jcbfm.1987.127>
23. Esposito E., Ebner M., Ziemann U., Poli S. In cold blood: intraarterial cold infusions for selective brain cooling in stroke. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2014. Vol. 34, № 5. P. 743–752. DOI: <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2014.29>
24. Clark D.L., Colbourne F. A simple method for inducing focal brain hypothermia in rats. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2007. Vol. 27, № 1. P. 115–122. DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.jcbfm.9600327>
25. Bell R.D., Powers B.L., Brock D., Provencio J.J., Flanders A., Benetiz R., et al. Ventriculo-lumbar perfusion in acute ischemic stroke. *Neurocritical Care*. 2006; Vol. 5, № 1. P. 21–29. DOI: <https://doi.org/10.1385/NCC:5:1:21>
26. Usmanov E.S., Chubarova M.A., Saidov S.K. Emerging Trends in the Use of Therapeutic Hypothermia as a Method for Neuroprotection in Brain Damage (Review). *Sovremennye Tekhnologii v Meditsine*. 2021. Vol. 12, № 5. P. 94–104. DOI: <https://doi.org/10.17691/stm2020.12.5.11>
27. Polderman K.H. Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia. *Critical Care Medicine*. 2009; Vol. 37, № 7. P. S186–202. DOI: <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181aa5241>
28. Steen P.A., Newberg L., Milde J.H., Michenfelder J.D. Hypothermia and barbiturates: individual and combined effects on canine cerebral oxygen consumption. *Anesthesiology*. 1983; Vol. 58, № 6. P. 527–532
29. Metz C., Holzschuh M., Bein T., Woertgen C., Frey A., Frey I., et al. Moderate hypothermia in patients with severe head injury: cerebral and extracerebral effects. *Journal of Neurosurgery*. 1996; Vol. 85, № 4. P. 533–541. DOI: <https://doi.org/10.3171/jns.1996.85.4.0533>
30. Kohen R., Nyska A. Oxidation of biological systems: oxidative stress phenomena, antioxidants, redox reactions, and methods for their quantification. *Toxicologic Pathology*. 2002; Vol. 30, № 6. P. 620–650. DOI: <https://doi.org/10.1080/01926230290166724>
31. Chatzipanteli K., Wada K., Busto R., Dietrich W.D. Effects of moderate hypothermia on constitutive and inducible nitric oxide synthase activities after traumatic brain injury in the rat. *Journal of Neurochemistry*. 1999; Vol. 72, № 5. P. 2047–2052. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1471-1415.1999.0722047.x>
32. González-Ibarra F.P., Varon J., López-Meza E.G. Therapeutic hypothermia: critical review of the molecular mechanisms of action. *Frontiers in Neurology*. 2011; Vol. 2. P. 4. DOI: <https://doi.org/10.3389/fneur.2011.00004>
33. Otto K.A. Therapeutic hypothermia applicable to cardiac surgery. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. 2015; Vol. 42, № 6. P. 559–569. DOI: <https://doi.org/10.1111/vaa.12299>
34. Huang J., Upadhyay U.M., Tamargo R.J. Inflammation in stroke and focal cerebral ischemia. *Surgical Neurology*. 2006; Vol. 66, № 3. P. 232–245. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.surneu.2005.12.028>
35. Nilupul Perera M., Ma H.K., Arakawa S., Howells D.W., Markus R., Rowe C.C., Donnan G.A. Inflammation following stroke. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2006; Vol. 13, № 1. P. 1–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2005.07.005>
36. Hofstetter C., Boost K.A., Flondor M., Basagan-Mogol E., Betz C., Homann M., et al. Anti-inflammatory effects of sevoflurane and mild hypothermia in endotoxemic rats. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2007; Vol. 51, № 7. P. 893–899. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2007.01353.x>
37. Huet O., Kinirons B., Dupic L., Lajeunie E., Mazoit J.X., Benhamou D., et al. Induced mild hypothermia reduces mortality during acute inflammation in rats. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2007; Vol. 51, № 9. P. 1211–1216. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2007.01419.x>
38. Sahuquillo J., Vilalta A. Cooling the injured brain: how does moderate hypothermia influence the pathophysiology of traumatic brain injury. *Current Pharmaceutical Design*. 2007; Vol. 13, № 22. P. 2310–2322. DOI: <https://doi.org/10.2174/138161207781368756>
39. Mazzone G.L., Nistri A. Electrochemical detection of endogenous glutamate release from rat spinal cord organotypic slices as a real-time method to monitor excitotoxicity. *Journal of Neuroscience Methods*. 2011; Vol. 197, № 1. P. 128–132. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2011.01.033>
40. Zhang Z., Zhang L., Ding Y., Han Z., Ji X. Effects of Therapeutic Hypothermia Combined with Other Neuroprotective Strategies on Ischemic Stroke: Review of Evidence. *Aging and Disease*. 2018; Vol. 9, № 3. P. 507–522. DOI: <https://doi.org/10.14336/AD.2017.0628>
41. Hemmen T.M., Raman R., Guluma K.Z., Meyer B.C., Gomes J.A., Cruz-Flores S., et al. Intravenous thrombolysis plus hypothermia for acute treatment of ischemic stroke (ICTuS-L): final results. *Stroke*. 2010; Vol. 41, № 10. P. 2265–2270. DOI: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.592295>
21. Kurisu K., Abumiya T., Nakamura H., Shimbo D., Shichinohe H., Nakayama N., et al. Transarterial Regional Brain Hypothermia Inhibits Acute Aquaporin-4 Surge and Sequential Microvascular Events in Ischemia/Reperfusion Injury. *Neurosurgery*. 2016; Vol. 79(1):125–34. DOI: <https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000001088>
22. Busto R., Dietrich WD, Globus MY, Valdés I, Scheinberg P, Ginsberg MD. Small differences in intraischemic brain temperature critically determine the extent of ischemic neuronal injury. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 1987; Vol. 7(6):729–38. DOI: <https://doi.org/10.1038/jcbfm.1987.127>
23. Esposito E, Ebner M, Ziemann U, Poli S. In cold blood: intraarterial cold infusions for selective brain cooling in stroke. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2014; Vol. 34(5):743–52. DOI: <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2014.29>
24. Clark DL, Colbourne F. Простий метод індукції вогнищевої гіпотермії мозку у щипів. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2007; Vol. 27(1):115–22. DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.jcbfm.9600327>
25. Bell RD, Powers BL, Brock D, Provencio JJ, Flanders A, Benetiz R, et al. Ventriculo-lumbar perfusion in acute ischemic stroke. *Neurocritical Care*. 2006; Vol. 5(1):21–9. DOI: <https://doi.org/10.1385/NCC:5:1:21>
26. Usmanov ES, Chubarova MA, Saidov SK. Emerging Trends in the Use of Therapeutic Hypothermia as a Method for Neuroprotection in Brain Damage (Review). *Sovremennye Tekhnologii v Meditsine*. 2021; Vol. 12(5):94–104. DOI: <https://doi.org/10.17691/stm2020.12.5.11>
27. Polderman KH. Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia. *Critical Care Medicine*. 2009; Vol. 37(7):S186–202. DOI: <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181aa5241>
28. Steen PA, Newberg L, Milde JH, Michenfelder JD. Hypothermia and barbiturates: individual and combined effects on canine cerebral oxygen consumption. *Anesthesiology*. 1983; Vol. 58(6):527–32.
29. Metz C, Holzschuh M, Bein T, Woertgen C, Frey A, Frey I, et al. Moderate hypothermia in patients with severe head injury: cerebral and extracerebral effects. *Journal of Neurosurgery*. 1996; Vol. 85(4):533–41. DOI: <https://doi.org/10.3171/jns.1996.85.4.0533>
30. Kohen R, Nyska A. Oxidation of biological systems: oxidative stress phenomena, antioxidants, redox reactions, and methods for their quantification. *Toxicologic Pathology*. 2002; Vol. 30(6):620–50. DOI: <https://doi.org/10.1080/01926230290166724>
31. Chatzipanteli K, Wada K, Busto R, Dietrich WD. Effects of moderate hypothermia on constitutive and inducible nitric oxide synthase activities after traumatic brain injury in the rat. *Journal of Neurochemistry*. 1999; Vol. 72(5):2047–52. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1471-1415.1999.0722047.x>
32. González-Ibarra FP, Varon J, López-Meza EG. Therapeutic hypothermia: critical review of the molecular mechanisms of action. *Frontiers in Neurology*. 2011; Vol. 2:4. DOI: <https://doi.org/10.3389/fneur.2011.00004>
33. Otto KA. Therapeutic hypothermia applicable to cardiac surgery. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. 2015; Vol. 42(6):559–69. DOI: <https://doi.org/10.1111/vaa.12299>
34. Huang J, Upadhyay UM, Tamargo RJ. Inflammation in stroke and focal cerebral ischemia. *Surgical Neurology*. 2006; Vol. 66(3):232–45. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.surneu.2005.12.028>
35. Nilupul Perera M, Ma HK, Arakawa S, Howells DW, Markus R, Rowe CC, Donnan GA. Inflammation following stroke. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2006; Vol. 13(1):1–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2005.07.005>
36. Hofstetter C, Boost KA, Flondor M, Basagan-Mogol E, Betz C, Homann M, et al. Anti-inflammatory effects of sevoflurane and mild hypothermia in endotoxemic rats. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2007; Vol. 51(7):893–9. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2007.01353.x>
37. Huet O, Kinirons B, Dupic L, Lajeunie E, Mazoit JX, Benhamou D, et al. Induced mild hypothermia reduces mortality during acute inflammation in rats. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2007; Vol. 51(9):1211–6. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2007.01419.x>
38. Sahuquillo J, Vilalta A. Cooling the injured brain: how does moderate hypothermia influence the pathophysiology of traumatic brain injury. *Current Pharmaceutical Design*. 2007; Vol. 13(22):2310–22. DOI: <https://doi.org/10.2174/138161207781368756>
39. Mazzone GL, Nistri A. Electrochemical detection of endogenous glutamate release from rat spinal cord organotypic slices as a real-time method to monitor excitotoxicity. *Journal of Neuroscience Methods*. 2011; Vol. 197(1):128–32. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2011.01.033>
40. Zhang Z, Zhang L, Ding Y, Han Z, Ji X. Effects of Therapeutic Hypothermia Combined with Other Neuroprotective Strategies on Ischemic Stroke: Review of Evidence. *Aging and Disease*. 2018; Vol. 9(3):507–22. DOI: <https://doi.org/10.14336/AD.2017.0628>
41. Hemmen TM, Raman R, Guluma KZ, Meyer BC, Gomes JA, Cruz-Flores S, et al. Intravenous thrombolysis plus hypothermia for acute treatment of ischemic stroke (ICTuS-L): final results. *Stroke*. 2010; Vol. 41(10):2265–70. DOI: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.592295>

42. Chandler L.J., Sumners C., Crews F.T. Ethanol inhibits NMDA receptor-mediated excitotoxicity in rat primary neuronal cultures. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 1993. Vol. 17, № 1. P. 54–60. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.1993.tb00726.x>
43. Aronowski J., Strong R., Shirzadi A., Grotta J.C. Ethanol plus caffeine (caffeinol) for treatment of ischemic stroke: preclinical experience. *Stroke*. 2003. Vol. 34, № 5. P. 1246–1251. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000068170.80517.B3>
44. Dietrich W.D., Busto R., Halley M., Valdes I. The importance of brain temperature in alterations of the blood-brain barrier following cerebral ischemia. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*. 1990. Vol. 49, № 5. P. 486–497. DOI: <https://doi.org/10.1097/00005072-199009000-00004>
45. Kawanishi M., Kawai N., Nakamura T., Luo C., Tamiya T., Nagao S. Effect of delayed mild brain hypothermia on edema formation after intracerebral hemorrhage in rats. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2008. Vol. 17, № 4. P. 187–195. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2008.01.003>
46. Baumann E., Preston E., Slinn J., Stanimirovic D. Post-ischemic hypothermia attenuates loss of the vascular basement membrane proteins, agrin and SPARC, and the blood-brain barrier disruption after global cerebral ischemia. *Brain Research*. 2009. Vol. 1269. P. 185–197. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2009.02.062>
47. Montaner J., Alvarez-Sabin J., Molina C., Anglés A., Abilleira S., Arenillas J., et al. Matrix metalloproteinase expression after human cardioembolic stroke: temporal profile and relation to neurological impairment. *Stroke*. 2001. Vol. 32, № 8. P. 1759–1766. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.str.32.8.1759>
48. Lee J.E., Yoon Y.J., Moseley M.E., Yenari M.A. Reduction in levels of matrix metalloproteinases and increased expression of tissue inhibitor of metalloproteinase-2 in response to mild hypothermia therapy in experimental stroke. *Journal of Neurosurgery*. 2005. Vol. 103, № 2. P. 289–297. DOI: <https://doi.org/10.3171/jns.2005.103.2.0289>
49. Liu K., Khan H., Geng X., Zhang J., Ding Y. Pharmacological hypothermia: a potential for future stroke therapy? *Neurological Research*. 2016. Vol. 38, № 6. P. 478–490. DOI: <https://doi.org/10.1080/01616412.2016.1187826>
50. Kurisu K., Kim J.Y., You J., Yenari M.A. Therapeutic Hypothermia and Neuroprotection in Acute Neurological Disease. *Current Medicinal Chemistry*. 2019. Vol. 26, № 29. P. 5430–5455. DOI: <https://doi.org/10.2174/0929867326666190506124836>
51. Kalisvaart A.C.J., Prokop B.J., Colbourne F. Hypothermia: Impact on plasticity following brain injury. *Brain Circulation*. 2019. Vol. 5, № 4. P. 169–178. DOI: https://doi.org/10.4103/bc.bc_21_19
52. Fingas M., Penner M., Silasi G., Colbourne F. Treatment of intracerebral hemorrhage in rats with 12 h, 3 days and 6 days of selective brain hypothermia. *Experimental Neurology*. 2009. Vol. 219, № 1. P. 156–162. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2009.05.007>
53. Andriessen T.M., Jacobs B., Vos P.E. Clinical characteristics and pathophysiological mechanisms of focal and diffuse traumatic brain injury. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2010. Vol. 14, № 10. P. 2381–2392. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2010.01164.x>
54. Carmichael S.T. Emergent properties of neural repair: elemental biology to therapeutic concepts. *Annals of Neurology*. 2016. Vol. 79, № 6. P. 895–906. DOI: <https://doi.org/10.1002/ana.24653>
55. Carmichael S.T., Kathirvelu B., Schweppe C.A., Nie E.H. Molecular, cellular and functional events in axonal sprouting after stroke. *Experimental Neurology*. 2017. Vol. 287, Pt. 3. P. 384–394. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2016.02.007>
56. Overman J.J., Carmichael S.T. Plasticity in the injured brain: more than molecules matter. *The Neuroscientist*. 2014. Vol. 20, № 1. P. 15–28. DOI: <https://doi.org/10.1177/1073858413491146>
57. Dietrich W.D., Bramlett H.M. Therapeutic hypothermia and targeted temperature management in traumatic brain injury: Clinical challenges for successful translation. *Brain Research*. 2016. Vol. 1640, Pt. A. P. 94–103. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2015.12.034>
58. Bao L., Chen D., Ding L., Ling W., Xu F. Fever burden is an independent predictor for prognosis of traumatic brain injury. *PLoS ONE*. 2014. Vol. 9, № 3. P. e90956. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0090956>
59. Gaither J.B., Galson S., Curry M., Mhayamaguru M., Williams C., Keim S.M., et al. Environmental Hyperthermia in Prehospital Patients with Major Traumatic Brain Injury. *The Journal of Emergency Medicine*. 2015. Vol. 49, № 3. P. 375–381. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2015.01.038>
60. Kilpatrick M.M., Lowry D.W., Firlik A.D., Yonas H., Marion D.W. Hyperthermia in the neurosurgical intensive care unit. *Neurosurgery*. 2000. Vol. 47, № 4. P. 850–856. DOI: <https://doi.org/10.1097/00006123-200010000-00011>
61. Todd M.M., Hindman B.J., Clarke W.R., Torner J.C., Weeks J.B., Bayman E.O., Shi Q., et al. Perioperative fever and outcome in surgical patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2009. Vol. 64, № 5. P. 897–908. DOI: <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000341903.11527.2F>
62. Dietrich W.D., Bramlett H.M. Hyperthermia and central nervous system injury. *Progress in Brain Research*. 2007. Vol. 162. P. 201–217. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(06\)62011-6](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(06)62011-6)
42. Chandler L.J., Sumners C., Crews F.T. Ethanol inhibits NMDA receptor-mediated excitotoxicity in rat primary neuronal cultures. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 1993;17(1):54-60. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.1993.tb00726.x>
43. Aronowski J., Strong R., Shirzadi A., Grotta J.C. Ethanol plus caffeine (caffeinol) for treatment of ischemic stroke: preclinical experience. *Stroke*. 2003;34(5):1246-51. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000068170.80517.B3>
44. Dietrich WD, Busto R, Halley M, Valdes I. The importance of brain temperature in alterations of the blood-brain barrier following cerebral ischemia. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*. 1990;49(5):486-97. DOI: <https://doi.org/10.1097/00005072-199009000-00004>
45. Kawanishi M, Kawai N, Nakamura T, Luo C, Tamiya T, Nagao S. Effect of delayed mild brain hypothermia on edema formation after intracerebral hemorrhage in rats. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2008;17(4):187-95. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2008.01.003>
46. Baumann E, Preston E, Slinn J, Stanimirovic D. Post-ischemic hypothermia attenuates loss of the vascular basement membrane proteins, agrin and SPARC, and the blood-brain barrier disruption after global cerebral ischemia. *Brain Research*. 2009;1269:185-97. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2009.02.062>
47. Montaner J, Alvarez-Sabin J, Molina C, Anglés A, Abilleira S, Arenillas J, et al. Matrix metalloproteinase expression after human cardioembolic stroke: temporal profile and relation to neurological impairment. *Stroke*. 2001;32(8):1759-66. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.str.32.8.1759>
48. Lee JE, Yoon YJ, Moseley ME, Yenari MA. Reduction in levels of matrix metalloproteinases and increased expression of tissue inhibitor of metalloproteinase-2 in response to mild hypothermia therapy in experimental stroke. *Journal of Neurosurgery*. 2005;103(2):289-97. DOI: <https://doi.org/10.3171/jns.2005.103.2.0289>
49. Liu K, Khan H, Geng X, Zhang J, Ding Y. Pharmacological hypothermia: a potential for future stroke therapy? *Neurological Research*. 2016;38(6):478-90. DOI: <https://doi.org/10.1080/01616412.2016.1187826>
50. Kurisu K, Kim JY, You J, Yenari MA. Therapeutic Hypothermia and Neuroprotection in Acute Neurological Disease. *Current Medicinal Chemistry*. 2019;26(29):5430-55. DOI: <https://doi.org/10.2174/0929867326666190506124836>
51. Kalisvaart ACJ, Prokop BJ, Colbourne F. Hypothermia: Impact on plasticity following brain injury. *Brain Circulation*. 2019;5(4):169-178. DOI: https://doi.org/10.4103/bc.bc_21_19
52. Fingas M, Penner M, Silasi G, Colbourne F. Treatment of intracerebral hemorrhage in rats with 12 h, 3 days and 6 days of selective brain hypothermia. *Experimental Neurology*. 2009;219(1):156-62. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2009.05.007>
53. Andriessen TM, Jacobs B, Vos PE. Clinical characteristics and pathophysiological mechanisms of focal and diffuse traumatic brain injury. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2010;14(10):2381-92. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2010.01164.x>
54. Carmichael ST. Emergent properties of neural repair: elemental biology to therapeutic concepts. *Annals of Neurology*. 2016;79(6):895-906. DOI: <https://doi.org/10.1002/ana.24653>
55. Carmichael ST, Kathirvelu B, Schweppe CA, Nie EH. Molecular, cellular and functional events in axonal sprouting after stroke. *Experimental Neurology*. 2017;287(Pt. 3):384-94. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2016.02.007>
56. Overman JJ, Carmichael ST. Plasticity in the injured brain: more than molecules matter. *The Neuroscientist*. 2014;20(1):15-28. DOI: <https://doi.org/10.1177/1073858413491146>
57. Dietrich WD, Bramlett HM. Therapeutic hypothermia and targeted temperature management in traumatic brain injury: Clinical challenges for successful translation. *Brain Research*. 2016;1640(Pt. A):94-103. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2015.12.034>
58. Bao L, Chen D, Ding L, Ling W, Xu F. Fever burden is an independent predictor for prognosis of traumatic brain injury. *PLoS ONE*. 2014;9(3):e90956. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0090956>
59. Gaither JB, Galson S, Curry M, Mhayamaguru M, Williams C, Keim SM, et al. Environmental Hyperthermia in Prehospital Patients with Major Traumatic Brain Injury. *The Journal of Emergency Medicine*. 2015;49(3):375-81. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2015.01.038>
60. Kilpatrick MM, Lowry DW, Firlik AD, Yonas H, Marion DW. Hyperthermia in the neurosurgical intensive care unit. *Neurosurgery*. 2000;47(4):850-6. DOI: <https://doi.org/10.1097/00006123-200010000-00011>
61. Todd MM, Hindman BJ, Clarke WR, Torner JC, Weeks JB, Bayman EO, Shi Q, et al. Perioperative fever and outcome in surgical patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2009;64(5):897-908. DOI: <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000341903.11527.2F>
62. Dietrich WD, Bramlett HM. Hyperthermia and central nervous system injury. *Progress in Brain Research*. 2007;162:201-17. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(06\)62011-6](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(06)62011-6)

Перспективи подальших досліджень

Доцільним вбачається проведення рандомізованих контрольованих досліджень для оцінки ефективності та безпеки гіпотермії у пацієнтів з інсультом та ЧМТ у різних вікових групах.

Prospects for further research

It seems appropriate to conduct randomized controlled trials to assess the efficacy and safety of hypothermia in patients with stroke and TBI across different age groups.

Конфлікт інтересів

Автори рукопису свідомо засвідчують відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів щодо результатів цієї роботи з фармацевтичними компаніями, виробниками біомедичних пристроїв, іншими організаціями, чиї продукти, послуги, фінансова підтримка можуть бути пов'язані з предметом наданих матеріалів або які спонсорували проведені дослідження.

Conflict of interest

The author of the manuscript consciously confirm the absence of any actual or potential conflict of interest regarding the results of this work with pharmaceutical companies, biomedical device manufacturers, other organizations whose products, services, or financial support may be related to the subject matter of the provided materials or that sponsored the conducted research.

Інформація про фінансування

Фінансування видатками Державного бюджету України.
Стаття є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України «Вивчення ролі імунних, автоімунних та метаболічних розладів у патогенезі та наслідках інфекційного процесу, що викликаний бактеріями, вірусами, вірусно-бактеріальними асоціаціями при гострому, затяжному та хронічному перебігу хвороби та удосконалення тактики лікування», номер державної реєстрації 0123U105022, термін виконання: 2023–2028 рр., керівник – завідувачка кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології, кандидат медичних наук, доцент О.В. Волобуєва.

Funding information

Financing by expenditures of the State Budget of Ukraine.
This article is a part of the planned research work of the Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, titled «Study of the role of immune, autoimmune, and metabolic disorders in the pathogenesis and consequences of infectious processes caused by bacteria, viruses, and virus-bacterial associations in acute, prolonged, and chronic disease courses, and improving treatment tactics», state registration number 0123U105022, execution period: 2023–2028, Research supervisor – Head of the Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor O.V. Volobuyeva.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Гладких Федір Володимирович – кандидат медичних наук, докторант кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; старший науковий співробітник відділу променевої патології та паліативної медицини Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології імені С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», вул. Григорія Сковороди, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024;
e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com
моб.: +38 (099) 782-78-72

Внесок автора: ідея огляду, формулювання мети роботи, підбір літературних джерел, написання тексту статті.

Лядова Тетяна Іванівна – доктор медичних наук, професор, професор кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології, декан медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: t.lyadova@karazin.ua
моб.: +38 (050) 692-56-41

Внесок автора: підбір літературних джерел, редагування статті, формулювання висновків.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Hladkykh Fedir Volodymyrovych – Candidate of Medical Sciences, Doctoral student of the Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Senior Research fellow Department of Radiation Pathology and Palliative Medicine of the State Organization «Grigoriev Institute for medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 82 Hryhoriia Skovorody Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;
e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com
tel.: +38 (099) 782-78-72

Author's contribution: the concept of the review, formulation of the research objectives, selection of literary sources, writing of the article.

Liadova Tetyana Ivanivna – Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the of the Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology, Dean of the School of Medicine of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: t.lyadova@karazin.ua
tel.: +38 (050) 692-56-41

Author's contribution: selection of literary sources, editing of the article, formulation of conclusions.

Матвієнко Марія Сергіївна – кандидат медичних наук, доцент, завідувачка кафедри загальної хірургії, анестезіології та паліативної медицини Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: mariia.matvieienko@karazin.ua
моб.: +38 (050) 161-98-36

Внесок автора: підбір літературних джерел, редагування статті, формулювання висновків.

Васильєв Дмитро Володимирович – кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри загальної хірургії, анестезіології та паліативної медицини Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

e-mail: d.v.vasilev@karazin.ua

моб.: +38 (057) 705-12-36

Внесок автора: підбір літературних джерел, редагування статті, формулювання висновків.

Matvieienko Mariia Serhiivna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of General Surgery, Anesthesiology and Palliative Medicine of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;

e-mail: mariia.matvieienko@karazin.ua

tel.: +38 (050) 161-98-36

Author's contribution: selection of literary sources, editing of the article, formulation of conclusions.

Vasylyev Dmytro Volodimirovych – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of General Surgery, Anesthesiology and Palliative Medicine of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;

e-mail: d.v.vasilev@karazin.ua

tel.: +38 (057) 705-12-36

Author's contribution: selection of literary sources, editing of the article, formulation of conclusions.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
11.01.2025

Отримано після рецензування
Received after review
15.02.2025

Прийнято до друку
Accepted for printing
23.02.2025

Опубліковано
Published
28.02.2025

DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-52-13>
УДК: 616.12-008.331.1



Вторинна артеріальна гіпертензія у практиці сімейного лікаря: розбір клінічного випадку

Барабаш Н.Є.¹, <https://orcid.org/0000-0001-9807-2683>, e-mail: n.barabash@karazin.ua
Златкіна В.В.¹, <https://orcid.org/0000-0002-7153-4064>, e-mail: v.zlatkina@karazin.ua
Лебединська М.М.², <https://orcid.org/0000-0002-8859-3255>, e-mail: lebed.marina3@gmail.com
Горшунська М.Ю.¹, <https://orcid.org/0000-0002-4402-9441>, e-mail: m.gorshunska@karazin.ua
Шоп І.В.¹, <https://orcid.org/0000-0002-2027-3335>, e-mail: i.shop@karazin.ua

¹Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна

Міністерства освіти і науки України, Харків, Україна

²Медичний центр «Медаструм», Харків, Україна

Secondary arterial hypertension in the practice of a family doctor: analysis of a clinical case

Barabash N.Ye.¹, <https://orcid.org/0000-0001-9807-2683>, e-mail: n.barabash@karazin.ua
Zlatkina V.V.¹, <https://orcid.org/0000-0002-7153-4064>, e-mail: v.zlatkina@karazin.ua
Lebedynska M.M.², <https://orcid.org/0000-0002-8859-3255>, e-mail: lebed.marina3@gmail.com
Gorshunska M.Yu.¹, <https://orcid.org/0000-0002-4402-9441>, e-mail: m.gorshunska@karazin.ua
Shop I.V.¹, <https://orcid.org/0000-0002-2027-3335>, e-mail: i.shop@karazin.ua

¹V.N. Karazin Kharkiv National University

of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

²Medical Center «Medastrum», Kharkiv, Ukraine

Ключові слова:

артеріальна гіпертензія, вторинна артеріальна гіпертензія, аденома надниркової залози, феохромоцитома.

Для кореспонденції:

Барабаш Надія Євгенівна

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, кафедра внутрішньої медицини;
майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: n.barabash@karazin.ua

© Барабаш Н.Є., Златкіна В.В.,
Лебединська М.М., Горшунська М.Ю.,
Шоп І.В., 2025

РЕЗЮМЕ

Актуальність. За останні десятиліття було досягнуто величезного прогресу в розумінні, діагностиці та лікуванні вторинних форм артеріальної гіпертензії (АГ). Поширеність вторинної АГ помітно недооцінюється. За даними провідних експертів галузі вони можуть охоплювати до однієї третини випадків серед усіх пацієнтів з АГ та до половини тих, хто має резистентну АГ. У переважній більшості гіпертоніків ніколи не шукають причину високого тиску, тобто «вторинну» форму АГ. Це пояснює, чому лише у невеликого відсотка пацієнтів з гіпертензією врешті-решт діагностується вторинна АГ.

Мета роботи – продемонструвати процес пошуку причини АГ у молодій людини на прикладі клінічного випадку.

Матеріали та методи. Представлена історія хвороби жінки 33 років, яка звернулася до лікаря з приводу періодичного підвищення АТ, резистентного до стандартної гіпотензивної терапії протягом 6 місяців, і у якій запідозрена вторинна АГ внаслідок гормонально активної аденоми надниркової залози.

Результати та їх обговорення. У статті наведений алгоритм пошуку вторинної причини АГ у пацієнтки молодого віку. Покроково описані дії сімейного лікаря, які дозволили звужити діагностичний пошук до верифікації пухлини надниркової залози і визначення її гормональної активності. Встановлення діагнозу феохромоцитомою як причини вторинної АГ дозволило призначити пацієнтці патогенетичну терапію та провести профілактику можливих ускладнень захворювання.

Висновки. Пацієнти молодого віку з підвищенням АТ потребують обов'язкового обстеження щодо наявності вторинної АГ. Враховуючи її численні можливі причини і необхідність «звуження» кола пошуку, інформативним для лікаря та абсолютно безпечним для пацієнта є ультразвукове дослідження. Незважаючи на те, що це обстеження не є самостійним у діагностиці аденом надниркових залоз та потребує доповнення іншими візуалізаційними методами, воно здатне підказати лікарю подальшу тактику. Виявлення етіології вторинної АГ у великій частки хворих дозволяє призначити патогенетичну терапію та усунути підвищення АТ, а в разі неможливості радикального вирішення проблеми – призначити адекватну знайденої причині гіпотензивну терапію.

Для цитування:

Барабаш Н.Є., Златкіна В.В., Лебединська М.М., Горшунська М.Ю., Шоп І.В. Вторинна артеріальна гіпертензія у практиці сімейного лікаря: розбір клінічного випадку. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина*. 2025. Т. 33. № 1(52). С. 157–165. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-52-13>

Key words:

osteoporosis, bone mineral density, densitometry, diagnosis, differential diagnosis.

For correspondence:

Barabash Nadiya Yevgenivna
V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Department of Internal Medicine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022; e-mail: n.barabash@karazin.ua

© *Barabash N. Ye., Zlatkina V. V., Lebedynska M. M., Gorshunskaya M. Yu., Shop I. V., 2025*

ABSTRACT

Background. Over the past decades, tremendous progress has been made in understanding, diagnosing, and treating secondary forms of arterial hypertension (AH). The prevalence of secondary AH is significantly underestimated. According to leading in the field, it may account for up to one-third of all patients with AH and up to half of those with resistant AH. In the vast majority of hypertensive patients, the cause of their high blood pressure (BP) is never sought, that is, the «secondary» form of AH. This explains why only a small percentage of hypertensive patients are ultimately diagnosed with the secondary form of AH.

Purpose – to demonstrate the algorithm for searching for a secondary cause of AH in a young patient using a clinical case example.

Materials and methods. The case history of a 33-year-old woman is presented. She consulted a physician due to periodic hypertension, resistant to standard antihypertensive therapy for 6 months. A secondary form of AH was suspected due to hormonally active adrenal adenoma.

Results and discussion. The article illustrates the algorithm for searching for a secondary cause of AH in a young patient. The family doctor's actions are described step by step, which allowed narrowing the diagnostic search to the verification of an adrenal tumor and determining its hormonal activity. Establishing the diagnosis of pheochromocytoma as the cause of secondary form of AH allowed to prescribe the patient pathogenetic therapy and thus prevent possible complications of the disease.

Conclusions. Young patients with elevated BP require mandatory examination for the presence of secondary form of AH. Taking into consideration its numerous possible causes and the need to «narrow» the search scope, US is an informative method for the doctor and absolutely safe for the patient. Despite the fact that this examination is not an independent one in the diagnosis of adrenal adenomas and requires supplementation with other imaging methods, it is able to prompt the doctor for further tactics. Identification of the etiology of secondary form of AH in a large proportion of patients allows to prescribe the pathogenetic therapy and eliminate elevated BP, and in the case of the impossibility of the problem radical solution to administrate antihypertensive therapy adequate to the found cause.

For citation:

Barabash NYe, Zlatkina VV, Lebedynska MM, Gorshunskaya MYu, Shop IV. Secondary arterial hypertension in the practice of a family doctor: analysis of a clinical case. *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine*. 2025;33(1(52)):157–165. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-52-13>

ВСТУП

За даними епідеміологічних досліджень, поширеність артеріальної гіпертензії (АГ) становить до 30–40% зі зростанням з віком та значним впливом на серцево-судинний ризик [1–2]. Есенціальна форма АГ – гіпертонічна хвороба – зустрічається найчастіше, однак 5–10% пацієнтів страждають від специфічної та потенційно оборотної причини підвищення артеріального тиску (АТ). У таких випадках встановлюється діагноз вторинної АГ [3].

Експерти робочої групи International Society of Hypertension (ISH), підтверджуючи невелику частку загальної поширеності вторинних форм АГ, між тим вважають, що справжня розповсюдженість симптоматичної АГ точно не відома через упередженість відбору досліджень, значну кількість недиагностованих випадків, популяційні відмінності та різні підходи до верифікації вторинних форм АГ [4]. Водночас, у переважної більшості гіпертоніків ніколи не шу-

INTRODUCTION

According to epidemiological studies, the prevalence of arterial hypertension (AH) is up to 30–40%, increasing with age and significantly affecting cardiovascular risk [1, 2]. The essential form of AH is the most common, but 5–10% of patients suffer from a specific and potentially reversible cause of increased blood pressure (BP). In such cases, a diagnosis of secondary AH is established [3].

Experts from the International Society of Hypertension (ISH) working group, while confirming a small proportion of the overall prevalence of secondary forms of AH, believe that the true prevalence of symptomatic AH is not precisely known due to study selection bias, a significant number of undiagnosed cases, population differences, and different approaches to verifying secondary forms of AH [4]. At the same time, the vast majority of hypertensive patients are never investigated for the cause of high BP. This partly explains the small percentage

кають причину високого АТ. Це частково пояснює невеликий відсоток пацієнтів, у яких врешті-решт діагностується вторинна АГ. Розповсюдженість її, таким чином, помітно недооцінюється, хоча такі АГ охоплюють до половини тих, хто важко піддається лікуванню [5].

При вторинній АГ підвищення АТ спричинене основним захворюванням, яке потенційно піддається лікуванню. Серед молодих осіб з відсутністю відповідного сімейного анамнезу, ранньою маніфестацією АГ або погіршенням попередньо добре контрольованої АГ, а також серед пацієнтів, які мають гіпертензію, що важко піддається лікуванню, поширеність вторинної форми хвороби значно вища. Варіантом підґрунтя для підвищеного АТ, зокрема у молодих осіб, є наявність ожиріння з порушенням метаболічного профілю [6]. Дослідження продемонстрували, що зі збільшенням індексу маси тіла підвищується ризик розвитку АГ та супутніх розладів обміну речовин [7]. Оскільки ідентифікація та специфічна терапія вторинної АГ може призвести до зниження або навіть нормалізації підвищеного АТ в більшості випадків, цілеспрямована діагностика має велике значення [8].

Деякі пухлини є відносно рідкісною причиною вторинної АГ, яка часто пов'язана з вищою серцево-судинною захворюваністю та смертністю порівняно з такими як серед загальної популяції, так і серед пацієнтів з есенціальною АГ. Гірший прогноз не є зумовленим виключно підвищенням АТ, оскільки виділення гормональних речовин з пухлини може впливати як на динаміку АТ, так і на метаболічні зсуви. Крім того, гормональні речовини, що виділяються пухлинами, безпосередньо ушкоджують органи-мішені [9].

Серед АГ пухлинного генезу первинний гіперальдостеронізм, синдром Кушинга та феохромоцитома є найчастішими причинами ендокринної гіпертензії, пов'язаної з автономною секрецією гормонів пухлиною надниркових залоз (одно- або двобічною), іноді пухлинною масою поза наднирниками. Їх діагностика може бути складною, особливо у пацієнтів з АГ як першим та/або ізольованим клінічним проявом.

Мета роботи – продемонструвати процес пошуку причини АГ у молодій людини на прикладі клінічного випадку.

of patients who are ultimately diagnosed with secondary AH. Its prevalence is therefore significantly underestimated, although such forms of AH account for up to half of those who are difficult to treat [5].

In secondary AH, the elevation of BP is caused by an underlying disease that is potentially treatable. Among young patients, those with no relevant family history, early onset of AH or worsening of previously well-controlled AH, and those with refractory AH, the prevalence of the secondary form of the disease is significantly higher. Obesity with impaired metabolic profile can be a possible cause of high blood pressure, including in young people [6]. Studies have shown that with an increase in body mass index, the risk of developing hypertension and concomitant metabolic disorders increases [7]. Since identification and specific therapy of secondary AH can lead to a decrease or even normalization of elevated BP in most cases, targeted diagnostics are of great importance [8].

Some tumors are a relatively rare cause of secondary AH, which is often associated with higher cardiovascular morbidity and mortality compared with those in general population as well as in patients with essential AH. The poorer prognosis in such cases is not due solely to the increase in BP, as the release of hormonal substances from the tumor can affect both BP dynamics and metabolic shifts. In addition, hormonal substances released by tumors directly damage target organs [9].

Among the neoplastic causes of AH, primary hyperaldosteronism, Cushing's syndrome, and pheochromocytoma are the most common causes of endocrine AH associated with autonomous hormone secretion by an adrenal tumor (unilateral or bilateral), sometimes by an extraadrenal tumor mass. Their diagnosis can be difficult, especially in patients with AH as the first and/or isolated clinical manifestation.

Objective – to demonstrate the algorithm for searching for a secondary cause of AH in a young patient using a clinical case example.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

MATERIALS AND METHODS

Опис клінічного випадку

Пацієнтка М., 33 роки, звернулася до лікаря зі скаргами на легкий головний біль в потиличній ділянці.

З анамнезу захворювання відомо, що протягом 6 міс. хвора відмічала періодичне підвищення АТ, максимально до 165/110 мм рт.ст., з вираженням головним боєм, значним погіршенням самопочуття. Сімейним лікарем проведено обстеження відповідно до сучасних рекомендацій [10]: клінічний аналіз крові, клінічний аналіз сечі, функція нирок, загальний холестерин – у межах норми, ЕКГ – без патології. Призначено раміприл 10 мг, індапамід 2,5 мг. Незважаючи на регулярний прийом антигіпертензивних препаратів, рівень АТ стабілізувати не вдалося.

Анамнез життя: хронічні захворювання пацієнтка заперечувала. Сімейний анамнез обтяжений щодо

Clinical case description

A 33-year-old woman M., consulted a doctor with complaints of mild headache in the occipital region.

From the medical history it is known that during previous 6 months the patient noted a periodic hypertension, maximum up to 165/110 mm Hg, which was accompanied by severe headache, significant deterioration in well-being. The family doctor conducted an examination in accordance with current guidelines [10]: complete blood count, urinalysis, kidney function test, total cholesterol – within normal limits, ECG – without pathology. Ramipril 10 mg, indapamide 2.5 mg were prescribed. Despite regular intake of antihypertensive drugs, the BP level could not be stabilized.

Anamnesis vitae: the patient denied any chronic diseases. The family history is burdened with AH –

АГ – у батька гіпертонічна хвороба з 50-річного віку, у віці 54 роки переніс інфаркт міокарда.

Об'єктивно: шкіра чиста, звичайного кольору. ІМТ – 24,8 кг/м². Неврологічний статус – без особливостей. Периферичні лімфовузли не пальпуються. Опорно-рухова система без видимих деформацій, рух у суглобах у повному обсязі. Щитоподібна залоза пальпується в типовому місці, не збільшена, однорідної м'яко-еластичної консистенції. Набухання шийних вен, розширення підшкірних вен тулуба та кінцівок, видима пульсація сонних та периферичних артерій відсутні. В легенях дихання везикулярне, побічні дихальні шуми не вислуховуються. Серцева діяльність ритмічна, тони чисті, акцент II тону на аорті, АТ 140/85 мм рт.ст., ЧСС 74 ударів на хв. Межі серця не розширені. Периферичних набряків немає. Селезінка не пальпується. Ознак скупчення вільної рідини в черевній порожнині немає. Додаткових патологічних утворень в черевній порожнині методом пальпації не виявлено. Постукування в поперековій ділянці в проекції XII ребра безболісне з обох боків. Фізіологічні відправлення без особливостей.

Враховуючи молодий вік пацієнтки та неефективність рекомендованої гіпотензивної терапії, пацієнтці призначено дообстеження для виявлення можливих причин підвищення АТ.

Офтальмоскопія – без патології. ЕКГ – правильний синусовий ритм з ЧСС 76/хв, ознак гіпертрофії лівого шлуночка не виявлено. Ультразвукове дослідження (УЗД) серця – камери серця не дилатовані, клапанний апарат в нормі, фракція викиду 70%. Глюкоза натще, глікований гемоглобін – в межах норми. Ліпідний профіль – в межах норми. Калій 4,2 ммоль/л (норма 3,5–5,6 ммоль/л), натрій 134 ммоль/л (норма 130–150 ммоль/л), кальцій 2,54 ммоль/л (норма 2,2–2,65). Сечовина, креатинін, швидкість клубочкової фільтрації – без відхилень від референсних значень. Співвідношення альбумін/креатинін у сечі 0,01 (норма до 0,03). УЗД щитоподібної залози, органів черевної порожнини – без патології. УЗД нирок з доплерографією ниркових артерій: нирки розташовані типово, звичайної форми та розмірів. Паренхіма та чашково-мисковий комплекс без патології. Ангіоархітектоніка судин нирок у режимі кольорового доплерівського картування не порушена, судинний малюнок локується по всій паренхімі рівномірно, зон ішемії не виявлено. Спектральні характеристики кровотоку в обох нирках на всіх рівнях в межах норми, даних щодо вазоренальної АГ не виявлено. В проекції лівої надниркової залози виявлено утворення, яке попередньо було розцінено як аденома надниркової залози.

Враховуючи результати УЗД у поєднанні з особливостями перебігу АГ у пацієнтки молодого віку, виникла обгрунтована підозра на гормонально активну аденому надниркової залози як причину вторинної форми АГ.

her father had essential AH since the age of 50, and at the age of 54 he suffered a myocardial infarction.

Objectively: the skin is clean, normal color. BMI – 24.8 kg/m². Neurological status – unremarkable. Peripheral lymph nodes are not palpable. The musculoskeletal system is without visible deformations, movement in the joints is full. The thyroid gland is palpable in a typical place, not enlarged, of a homogeneous soft-elastic consistency. There is no swelling of the cervical veins, dilation of the subcutaneous veins of the trunk and extremities, no visible pulsation of the carotid and peripheral arteries. Lungs are clear. Heart tones are clear, accentuated II tone over the aorta, BP 140/85 mm Hg, heart rate 74 beats per minute. The borders of the heart are not shifted. There are no peripheral edemas. The spleen is not palpable. There is no shifting dullness. No palpable mass in the abdominal cavity. Percussion in the lumbar region in the projection of the XII rib is painless on both sides. No change in bowel habits.

Taking into account the patient's young age and the ineffectiveness of the prescribed antihypertensive therapy, the patient was scheduled for further examination to identify possible causes of elevated BP.

Fundoscopy – unremarkable. ECG – regular sinus rhythm with heart rate of 76/min, no signs of left ventricular hypertrophy. EchoCG – heart chambers are not dilated, valvular apparatus is normal, ejection fraction is 70%. Fasting glucose, glycated hemoglobin – within normal range. Lipid profile – within normal range. Potassium 4.2 mmol/l (normal 3.5–5.6 mmol/l), sodium 134 mmol/l (normal 130–150 mmol/l), calcium 2.54 mmol/l (normal 2.2–2.65). Urea, creatinine, glomerular filtration rate – within normal range. Albumin creatinine ratio in urine 0.01 (normal up to 0.03). Ultrasound (US) of the thyroid gland, organs of abdominal cavity – unremarkable. US of the kidneys with dopplerography of the renal arteries: the kidneys are located typically, of normal shape and size. Parenchyma and calyceal-pelvic complex without pathology. Angioarchitectonics of the renal vessels in the color Doppler mapping mode is not changed, the vascular pattern is located evenly throughout the parenchyma, no ischemic zones are detected. Spectral characteristics of blood flow in both kidneys at all levels are within normal values, data for vasorenal AH are not detected. In the projection of the left adrenal gland, a mass was detected, which was previously considered as an adrenal adenoma.

Considering the results of US in combination with the features of the AH course in a young patient, there was a reasonable suspicion of hormonally active adrenal adenoma as the cause of the secondary form of hypertension.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Для верифікації діагнозу і визначення характеру гормональної активності пухлини на наступному кроці обстеження проведено дослідження рівня гормонів

RESULTS AND DISCUSSION

To verify the diagnosis and determine the nature of the hormonal activity of the tumor, the next step of the examination was to study the level of adrenal hormones

надниркової залози (кіркової та мозкової речовини).
Отримані результати надано в таблиці 1.

(cortical and medulla). The results obtained are presented
in Table 1.

Таблиця 1. Результати дослідження рівня гормонів надниркової залози пацієнтки М
Table 1. Results of the adrenal hormone levels study, patient M

Гормональний показник Hormonal indicator	Визначений рівень Patient results	Референтні значення за даними лабораторії Reference values according to laboratory data
Кортизол Cortisol	247,95 нмоль/л (nmol /l)	140,72–469,03 нмоль/л (nmol /l)
Активний ренін Active renin	11,33 пг/мл (pg/ml)	2,5–53,83 пг/мл в горизонтальному положенні 2,5–53,83 pg/ml, supine position
Альдостерон Aldosterone	58,9 пг/мл (pg/ml)	14,21–156,47 пг/мл (pg/ml)
Альдостерон-ренінове співвідношення Aldosterone-renin ratio	5,2	0,52–37,83 в горизонтальному положенні 0,52–37,83 supine position
Метанефрин Metanephrene	180 пг/мл (pg/ml)	до 100 пг/мл up to 100 pg/ml
Норметанефрин Normetanephrene	220 пг/мл (pg/ml)	до 216 пг/мл up to 216 pg/ml

Як видно з наведених результатів гормонального дослідження, рівень кортизолу крові знаходився в середині референтного діапазону, що було очікувано, зважаючи на відсутність типових клінічних ознак гіперкортицизму (синдрому Кушинга) у пацієнтки [11].

Синдром Кона також був виключений на основі нормального рівня альдостерону крові і значення альдостерон-ренінового співвідношення в межах референсу. Відсутність цієї патології також підтверджувалася наведеним раніше дослідженням електrolітів крові, адже відомо, що первинний гіперальдостеронізм внаслідок патогенетичних особливостей супроводжується гіпокаліємією [12].

Таким чином, кора надниркових залоз виявилася інтактною в контексті можливої етіології вторинної АГ.

Мозковий шар надниркових залоз, як відомо, виробляє катехоламіни – адреналін та норадреналін, які можуть бути причиною підвищення АТ у разі наявності пухлини, що їх виробляє. Для клінічної картини феохромоцитомі характерна певна різноманітність симптомів, яка, в першу чергу, залежить від співвідношення кількості секретованих пухлиною катехоламінів [13]. Однією з найхарактерніших рис даної патології є її нападаподібний перебіг, що супроводжується розвитком типових та нетипових клінічних ознак. Найчастіші типові симптоми захворювання включають пароксизмальне підвищення АТ зі значними його коливаннями, тривалу АГ, рефрактерну до лікування, та головний біль – саме ці ознаки були присутні у представленому клінічному випадку.

Незважаючи на те, що саме адреналін та норадреналін є причиною підвищення АТ при феохромоцитомі, їх визначення у сироватці крові або сечі має обмежену значимість, оскільки період напіввиведення цих гормонів дуже короткий і їх дослідження є інформативним переважно під час або одразу після нападу АГ. Одночасно з цим, відомо, що катехоламіни всередині хромафінних клітин мозкової речовини надниркових залоз метаболізуються в неактивні метиловані похідні: відповідно, адреналін в метанефрин, норадреналін в норметанефрин. Важливо зазначити, що внутрішньопухлинно процес метилювання катехоламінів відбувається постійно

As can be seen from the above hormonal test results, the blood cortisol level was in the middle of the reference range, which was expected, taking into account the absence of typical clinical signs of hypercorticism (Cushing's syndrome) in the patient [11].

Conn's syndrome was also excluded based on the normal blood aldosterone level and the aldosterone-renin ratio within the reference range. The absence of this pathology was also confirmed by the previously mentioned blood electrolyte results, since it is known that primary hyperaldosteronism due to pathogenetic features is accompanied by hypokalemia [12].

Thus, the adrenal cortex appeared to be intact in the context of a possible etiology of secondary hypertension.

The adrenal medulla, as is known, produces catecholamines – epinephrine and norepinephrine, which can cause hypertension in the presence of a tumor that produces them. The clinical picture of pheochromocytoma is characterized by a certain variety of symptoms, which, first of all, depend on the ratio of the amount of catecholamines secreted by the tumor [13]. One of the most characteristic features of this pathology is its paroxysmal course, which is accompanied by the development of typical and atypical clinical signs. The most common typical symptoms of the disease include paroxysmal increase in BP with significant fluctuations, prolonged AH refractory to treatment, and headache – these are the signs that were manifested in the presented clinical case.

Despite of the fact that epinephrine and norepinephrine are the cause of hypertension in pheochromocytoma, their determination in serum or urine is of limited significance, since the half-life of these hormones is very short and their evaluation is informative mainly during or immediately after an AH attack. At the same time, it is known that catecholamines inside the chromaffin cells of the adrenal medulla are metabolized into inactive methylated derivatives: respectively, epinephrine into metanephrene, norepinephrine into normetanephrene. It is important to note that intratumorally the process of catecholamines methylation occurs constantly and does not depend on the time of secretion of active catecholamines into the vessels,

і не залежить від часу секреції активних катехоламінів у судинне русло, у зв'язку з чим «золотим стандартом» у діагностиці феохромоцитоми вважається визначення метанефрину та норметанефрину в плазмі або в сечі [14]. Вказаний метод характеризується надзвичайною чутливістю та високою специфічністю. За даними деяких авторів, метод визначення метанефринів у плазмі крові при феохромоцитомі/парагангліомі має чутливість 90–99% та специфічність 80–98%, що перевершує більшість діагностичних тестів [15]. Отже, підвищення вищезазначених показників розглядається як діагностичний критерій феохромоцитом, і, навпаки, негативного результату достатньо, щоб виключити цей патологічний стан.

Як видно з таблиці, у пацієнтки мало місце підвищення майже у 2 рази метанефрину та деяке підвищення концентрації норметанефрину, що свідчить на користь пухлини мозкового шару надниркових залоз. Згідно з даними літератури, переважання метанефрину над норметанефрином характерно для пухлини надниркової локалізації (на відміну від позанадниркової – парагангліоми), проте про майже 100% вірогідність пухлини здатне свідчити більш ніж чотириразове збільшення метанефрину [16].

У зв'язку з високою інформативністю КТ та застосуванням його як найкращого методу візуалізації пухлини пацієнтці призначено КТ надниркових залоз з контрастуванням. Проведене дослідження виявило утворення високої нативної щільності у лівій наднирковій залозі розмірами 16×13 мм, що найімовірніше відповідає аденомі.

Враховуючи результати гормонального та візуалізаційного обстежень, встановлено діагноз: феохромоцитома (аденома лівої надниркової залози), вторинна АГ 1 ст.

Пацієнтка скерована до хірурга для оперативного лікування, яке є методом вибору при гормонально-активних пухлинах надниркових залоз, зокрема, феохромоцитомі. Крім того, хворій проведено корекцію гіпотензивної терапії: призначено альфа-адреноблокатор доксазозин по 1 мг двічі на день, що стабілізувало АТ пацієнтки та відтак значно покращило її загальне самопочуття.

therefore the "golden standard" in the diagnosis of pheochromocytoma is considered to be the determination of metanephrine and normetanephrine in plasma or urine [14]. This method is characterized by extreme sensitivity and high specificity. According to some authors, the method for determining methanephrines in blood plasma in pheochromocytoma/paraganglioma has a sensitivity of 90–99% and a specificity of 80–98%, which is superior to most diagnostic tests [15]. Thus, an increase in the above indicators is considered a diagnostic criterion for pheochromocytoma, and, conversely, a negative result is sufficient to exclude this pathological condition.

As can be seen from the table, the patient had an almost 2-fold increase in metanephrine and a slight increase in normetanephrine concentration, which indicates a tumor of the adrenal medulla. According to the literature, the predominance of methanephrine over normetanephrine is typical for adrenal tumors (as opposed to extra-adrenal tumors, such as paragangliomas), but a more than fourfold increase in methanephrine can indicate an almost 100% probability of tumour [16].

Due to the high informativeness of computed tomography (CT) and its use as the best method of tumor visualization, the patient was prescribed a CT scan of the adrenal glands with contrast. The study revealed a high native density mass in the left adrenal gland measuring 16×13 mm, which most likely corresponds to an adenoma.

Taking into account the results of hormonal and imaging examinations, the diagnosis was made: pheochromocytoma (adenoma of the left adrenal gland), secondary AH of the 1st degree.

The patient was referred to a surgeon for surgical treatment, which is the method of choice for hormonally active adrenal tumors, in particular, pheochromocytoma. In addition, the patient underwent correction of antihypertensive therapy: the alpha-blocker doxazosin 1 mg twice a day was prescribed, which stabilized the patient's BP and significantly improved her general well-being.

ВИСНОВКИ

В контексті наведеного клінічного випадку варто звернути увагу на такі моменти.

Пацієнти молодого віку з підвищенням АТ потребують обов'язкового обстеження щодо наявності вторинної АГ. Гіпертонічна хвороба у них є діагнозом виключення.

Враховуючи численні можливі причини вторинної АГ і необхідність «звуження» кола пошуку, інформативним для лікаря та абсолютно безпечним для пацієнта є УЗД. Незважаючи на те, що це обстеження не є самостійним у діагностиці аденом надниркових залоз та потребує доповнення іншими візуалізаційними методами, воно здатне підказати лікарю подальшу тактику.

Виявлення етіології вторинної АГ у великої частки хворих дозволяє призначити патогенетичну терапію та усунути підвищення АТ, а в разі неможливості

CONCLUSIONS

In the context of the above clinical case, it is worth paying attention to the following points.

Young patients with elevated BP require mandatory examination for secondary AH. Essential AH in young patients is a diagnosis of exclusion.

Considering the numerous possible causes of secondary AH and the need to «narrow» the search scope, US is an informative method for the doctor and absolutely safe for the patient. Despite the fact that this examination is not an independent one in the diagnosis of adrenal adenomas and needs to be supplemented with other imaging methods, it is able to prompt the doctor about further tactics.

Identifying the etiology of secondary AH in a large proportion of patients allows to administrate pathogenetic therapy and eliminate increased BP, and in case of impossibility of the problem radical solution to the

радикального вирішення проблеми – призначити адекватну знайденій причині гіпотензивну терапію.

problem, to prescribe antihypertensive therapy adequate to the found etiology.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

REFERENCES

- Mills K.T., Stefanescu A., He J. The global epidemiology of hypertension. *Nature Reviews Nephrology*. 2020. Vol. 16, № 4. P. 223–237. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41581-019-0244-2>
- Hinton T.C., Adams Z.H., Baker R.P., et al. Investigation and treatment of high blood pressure in young people: Too much medicine or appropriate risk reduction? *Hypertension*. 2020. Vol. 75, № 1. P. 16–22. DOI: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13820>
- Grasso M., Boscaro M., Scaroni C., Ceccato F. Secondary arterial hypertension: From routine clinical practice to evidence in patients with adrenal tumor. *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention*. 2018. Vol. 25, № 4. P. 345–354. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40292-018-0288-6>
- Mancia G., Kreutz R., Brunström M., et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *Journal of Hypertension*. 2023. Vol. 41, № 12. P. 1874–2071. DOI: <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003480>
- Rossi G.P., Bisogni V., Rossitto G., Maiolino G., Cesari M., Zhu R., Seccia T.M. Practice recommendations for diagnosis and treatment of the most common forms of secondary hypertension. *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention*. 2020. Vol. 27, № 6. P. 547–560. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40292-020-00415-9>
- Якименко О.О., Чернишова К.С., Бондар В.М. Корекція порушень ліпідного обміну в комплексному лікуванні гіпертензивних пацієнтів молодого віку з надлишковою масою тіла та ожирінням. *Одеський медичний журнал*. 2023. Т. 4, № 185. С. 61–68. DOI: <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2023-4-13>
- Tang N., Ma J., Tao R., et al. The effects of the interaction between BMI and dyslipidemia on hypertension in adults. *Scientific Reports*. 2022. Vol. 12, № 1. 927 p. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-04968-8>
- Sudano I., Suter P., Beuschlein F. Secondary hypertension as a cause of treatment resistance. *Blood Pressure*. 2023. Vol. 32, № 1. 2224898 p. DOI: <https://doi.org/10.1080/08037051.2023.2224898>
- Buonacera A., Stancanelli B., Malatino L. Endocrine tumors causing arterial hypertension: Pathophysiological mechanisms and clinical implications. *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention*. 2017. Vol. 24, № 3. P. 217–229. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40292-017-0200-9>
- Міністерство охорони здоров'я України. Артеріальна гіпертензія. *Клінічна настанова, заснована на доказах*. 2024. URL: <https://www.dec.gov.ua/mtd/arterialna-gipertenziya-2/>
- Loriaux D.L. Diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2017. Vol. 376, № 15. P. 1451–1459. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMr1505550>
- Baron S., Amar L., Faucon A., et al. Criteria for primary hyperaldosteronism diagnosis with LC-MS/MS aldosterone measurement. *Journal of Hypertension*. 2017. Vol. 35. e349 p. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000524033.25757.ab>
- Farrugia F.A., Martikos G., Tzanetis P., Charalampopoulos A., Misiakos E., Zavras N., Sotiropoulos D. Pheochromocytoma, diagnosis and treatment: Review of the literature. *Endocrine Regulations*. 2017. Vol. 51, № 3. P. 168–181. DOI: <https://doi.org/10.1515/enr-2017-0018>
- Pappachan J.M., Raskauskiene D., Sriraman R., et al. Diagnosis and management of pheochromocytoma: A practical guide to clinicians. *Current Hypertension Reports*. 2014. Vol. 16. 442 p. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11906-014-0442-z>
- Lima J.V. Júnior, Kater C.E. The Pheochromocytoma/Paraganglioma syndrome: An overview on mechanisms, diagnosis and management. *International Brazilian Journal of Urology*. 2023. Vol. 49, № 3. P. 307–319. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2023.0038>
- Farrugia F.A., Charalampopoulos A. Pheochromocytoma. *Endocrine Regulations*. 2019. Vol. 53, № 3. P. 191–212. DOI: <https://doi.org/10.2478/enr-2019-0020>
- Mills KT, Stefanescu A, He J. The global epidemiology of hypertension. *Nature Reviews Nephrology*. 2020;16(4):223–37. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41581-019-0244-2>
- Hinton TC, Adams ZH, Baker RP, et al. Investigation and treatment of high blood pressure in young people: Too much medicine or appropriate risk reduction? *Hypertension*. 2020;75(1):16–22. DOI: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13820>
- Grasso M, Boscaro M, Scaroni C, Ceccato F. Secondary arterial hypertension: From routine clinical practice to evidence in patients with adrenal tumor. *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention*. 2018;25(4):345–54. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40292-018-0288-6>
- Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *Journal of Hypertension*. 2023;41(12):1874–2071. DOI: <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003480>
- Rossi GP, Bisogni V, Rossitto G, Maiolino G, Cesari M, Zhu R, Seccia TM. Practice recommendations for diagnosis and treatment of the most common forms of secondary hypertension. *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention*. 2020;27(6):547–60. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40292-020-00415-9>
- Yakymenko OO, Chernyshova KS, Bondar VM. Correction of lipid metabolism disorders in the complex treatment of young hypertensive patients with excess body weight and obesity. *Odessa Medical Journal*. 2023;4(185):61–8. (In Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2023-4-13>
- Tang N, Ma J, Tao R, et al. The effects of the interaction between BMI and dyslipidemia on hypertension in adults. *Scientific Reports*. 2022;12(1):927. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-04968-8>
- Sudano I, Suter P, Beuschlein F. Secondary hypertension as a cause of treatment resistance. *Blood Pressure*. 2023;32(1):2224898. DOI: <https://doi.org/10.1080/08037051.2023.2224898>
- Buonacera A, Stancanelli B, Malatino L. Endocrine tumors causing arterial hypertension: Pathophysiological mechanisms and clinical implications. *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention*. 2017;24(3):217–29. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40292-017-0200-9>
- Ministry of Health of Ukraine. Arterial hypertension. *Evidence-based clinical guideline*. 2024. (In Ukrainian). URL: <https://www.dec.gov.ua/mtd/arterialna-gipertenziya-2/>
- Loriaux DL. Diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(15):1451–9. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMr1505550>
- Baron S, Amar L, Faucon A, et al. Criteria for primary hyperaldosteronism diagnosis with LC-MS/MS aldosterone measurement. *Journal of Hypertension*. 2017;35:e349. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000524033.25757.ab>
- Farrugia FA, Martikos G, Tzanetis P, Charalampopoulos A, Misiakos E, Zavras N, Sotiropoulos D. Pheochromocytoma, diagnosis and treatment: Review of the literature. *Endocrine Regulations*. 2017;51(3):168–81. DOI: <https://doi.org/10.1515/enr-2017-0018>
- Pappachan JM, Raskauskiene D, Sriraman R, et al. Diagnosis and management of pheochromocytoma: A practical guide to clinicians. *Current Hypertension Reports*. 2014;16:442. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11906-014-0442-z>
- Lima J.V.Júnior, Kater CE. The Pheochromocytoma/Paraganglioma syndrome: An overview on mechanisms, diagnosis and management. *International Brazilian Journal of Urology*. 2023;49(3):307–19. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2023.0038>
- Farrugia FA, Charalampopoulos A. Pheochromocytoma. *Endocrine Regulations*. 2019;53(3):191–212. DOI: <https://doi.org/10.2478/enr-2019-0020>

Перспективи подальших досліджень

Prospects for further research

Матеріал, наданий у статті, обґрунтовує необхідність подальших досліджень щодо етіопатогенетичних чинників та особливостей клінічного перебігу артеріальної гіпертензії в осіб різних вікових груп.

The material presented in the article justifies the need for further research on etiopathogenetic factors and features of the clinical course of arterial hypertension in people of different age groups.

Конфлікт інтересів

Conflict of interest

Автори рукопису свідомо засвідчують відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів щодо результатів цієї роботи з фармацевтичними компаніями, виробниками біомедичних пристроїв, іншими організаціями, чиї продукти, послуги, фінансова підтримка можуть бути пов'язані з предметом наданих матеріалів або які спонсорували проведені дослідження.

The authors of the manuscript declare that they have no actual or potential conflict of interest in relation to the results of this work with pharmaceutical companies, biomedical device manufacturers, other organizations whose products, services, financial support may be related to the subject of the materials provided or who sponsored the research.

Інформація про фінансування

Funding information

Це дослідження не фінансувалося.
Стаття є самостійним дослідженням, яке не пов'язане з НДР кафедри внутрішньої медицини.

This research was not funded.
The article is an independent study and is not associated with the research projects of the Department of Internal Medicine.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Барабаш Надія Євгенівна – кандидат медичних наук, доцент кафедри внутрішньої медицини Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

e-mail: n.barabash@karazin.ua

моб.: +38 (066) 187-46-23

Внесок автора: підбір літературних джерел за темою роботи; збір та аналіз інформації, інтерпретація результатів обстеження; написання тексту статті.

Златкіна Віра Владиславівна – доктор медичних наук, професор, професор кафедри внутрішньої медицини Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

e-mail: v.zlatkina@karazin.ua

моб.: +38 (050) 514-29-14

Внесок автора: концепція та дизайн дослідження, формулювання мети роботи, редагування тексту, доопрацювання та остаточне затвердження статті.

Лебединська Марина Миколаївна – кандидат медичних наук, лікар кардіолог медичного центру «Медаструм», просп. Архітектора Алюшина, буд. 5, м. Харків, Україна, 61172;

e-mail: lebed.marina3@gmail.com

моб.: +38 (099) 757-73-64

Внесок автора: збір та аналіз інформації, інтерпретація результатів обстеження, написання тексту статті.

Горшунська Мар'яна Юріївна – доктор медичних наук, професор, професор кафедри внутрішньої медицини Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

e-mail: m.gorshunska@karazin.ua

моб.: +38 (050) 303-11-70

Внесок автора: концепція та дизайн дослідження, редагування тексту, доопрацювання та остаточне затвердження статті.

Barabash Nadiya Yevgenivna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Department of Internal Medicine of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022

e-mail: n.barabash@karazin.ua

tel.: +38 (066) 187-46-23

Author's contribution: literature review on the research topic; collection and assembling of data, interpretation of the investigations results; writing the text of the article.

Zlatkina Vira Vladyslavivna – Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Internal Medicine of the V.N. Karazin Kharkiv National University of Ministry of Education and Science of Ukraine, 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;

e-mail: v.zlatkina@karazin.ua

tel.: +38 (050) 514-29-14

Author's contribution: research concept and design, formulation of the purpose of the work; edition and critical revision of the article; final approval of the article.

Lebedynska Maryna Mykolaivna – Candidate of Medical Sciences, cardiologist, Medical center «Medastrum», 5 Arkhitekтора Alyoshyna Ave., Kharkiv, Ukraine, 61172;

e-mail: lebed.marina3@gmail.com

tel.: +38 (099) 757-73-64

Author's contribution: collection and assembling of data, interpretation of the investigations results; writing the text of the article.

Gorshunska Maryana Yuriivna – Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Internal Medicine of the V.N. Karazin Kharkiv National University of Ministry of Education and Science of Ukraine, 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;

e-mail: m.gorshunska@karazin.ua

tel.: +38 (050) 303-11-70

Author's contribution: research concept and design; edition and critical revision of the article; final approval of the article.

Шоп Ірина Вячеславівна – кандидат медичних наук, доцент кафедри внутрішньої медицини Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

е-mail: i.shop@karazin.ua
моб.: +38 (050) 955-99-74

Внесок автора: підбір літературних джерел за темою роботи; написання тексту статті, редагування англomовної версії статті.

Shop Iryna Vyacheslavivna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Internal Medicine Department of the V.N. Karazin Kharkiv National University of Ministry of Education and Science of Ukraine, 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;

е-mail: i.shop@karazin.ua
tel.: +38 (050) 955-99-74

Author's contribution: literature review on the research topic; writing the text of the article, editing the English version.

Рукопис надійшов <i>Manuscript was received</i> 17.01.2025	Отримано після рецензування <i>Received after review</i> 19.02.2025	Прийнято до друку <i>Accepted for printing</i> 23.02.2025	Опубліковано <i>Published</i> 28.02.2025
--	---	---	--

**Щоквартальне науково-практичне
видання**

**ВІСНИК
ХАРКІВСЬКОГО
НАЦІОНАЛЬНОГО УНІВЕРСИТЕТУ
ІМЕНІ В.Н. КАРАЗІНА.
СЕРІЯ МЕДИЦИНА**

**ТОМ XXXIII
1(52) | 2025**

Відповідальний за випуск *М.С. Матвеєнко*
Редактор випуску *Ф.В. Гладких*
Технічний редактор *О.М. Гребенюк*
Літературні редактори *Т.І. Кобзар*
Н.М. Волошина
Комп'ютерна верстка *Л.Ю. Світайло*

**Макет виготовлено
на медичному факультеті
Харківського національного університету
імені В.Н. Каразіна
Міністерства освіти і науки України,
майдан Свободи, буд. 4,
м. Харків, Україна, 61022,
e-mail: journal.medicine@karazin.ua**

Формат 60×84 1/8. Ум. друк. арк. 19,3.
Наклад 100 прим.

**Видавець і виготовлювач
Харківський національний університет
імені В.Н. Каразіна
Міністерства освіти і науки України**
майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022.
Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи
до Державного реєстру видавців, виготовлювачів
і розповсюджувачів видавничої продукції
ДК No 3367 від 13.01.2009 р.

**Quarterly research and practice
edition**

**THE JOURNAL
OF V.N. KARAZIN
KHARKIV NATIONAL UNIVERSITY.
SERIES MEDICINE**

**VOLUME XXXIII
1(52) | 2025**

Responsible for edition *M.S. Matvieienko*
Issue Editor *F.V. Hladkykh*
Technical Editor *O.M. Hrebeniuk*
Literary Editors *T.I. Kobzar*
N.M. Voloshyna
Computer layout *L. Yu. Svietailo*

**The mock-up made
at the School of Medicine
of V.N. Karazin Kharkiv National University
of the Ministry of Education and Science of Ukraine,
4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022,
e-mail: journal.medicine@karazin.ua**

Format 60×84 1/8. Conventional printed sheets 19,3.
An edition of 100 copies.

**Publisher and Manufacturer
V.N. Karazin Kharkiv National University
of the Ministry of Education and Science of Ukraine**
4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022.
Certificate of registration
in the State Register of publishers,
manufacturers and distributors of printed products
ДК No 3367, 13/01/2009.