

ISSN: 2617-409X

# APMM



**KARAZIN UNIVERSITY**  
**CLASSICS AHEAD OF TIME**

12`2023

## **ACTUAL PROBLEMS OF MODERN MEDICINE**

АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ СУЧАСНОЇ МЕДИЦИНИ

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ  
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ імені В. Н. КАРАЗІНА  
MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF UKRAINE  
V. N. KARAZIN KHARKIV NATIONAL UNIVERSITY

**Актуальні проблеми сучасної  
медицини**

**Actual problems of modern  
medicine**

**Випуск 12  
Issue 12**

Започатковане 2017 р.

**електронне видання  
electronic edition**

Харків 2023

The journal is a professional in the field of sciences in Ukraine, category «Б», 22 Health care, Specialties **222 Medicine, 224 Technologies of Medical Diagnosis and Treatment, 228 Pediatrics, 229 Public Health.**

MES Ukraine Order № 1471 of 26.11.2020.

Approved for publication by the Academic Council of V. N. Karazin Kharkiv National University (protocol № 20 from 27.11.2023).

**EDITOR-IN-CHIEF:** Popov M. M., MD, PhD, Full Professor, V. N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

#### EDITORIAL COUNCIL

**Deputy Editor-in-chief:** Tsivenko O. I., MD, PhD, Full Professor, V. N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

**Section Editor:** Matvieienko M. S., MD, PhD, Associate Professor, V. N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

**Technical editor:** Matvieienko M. S., MD, PhD, Associate Professor, V. N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

#### EDITORIAL BOARD

*Babadzhan V. D.*, MD, PhD, Full Professor, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

*Belozorov I. V.*, MD, PhD, Full Professor, V. N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

*Danylenko G. M.*, MD, PhD, Full Professor, V. N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

*Kolesnichenko V. A.*, MD, PhD, Full Professor, V. N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

*Kurchenko A. I.* MD, PhD, Full Professor, National Medical University Academician O. Bogomolets, Kyiv, Ukraine

*Liadova T. I.*, MD, PhD, Full Professor, V. N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

*Martynenko O. V.*, PhD, Full Professor, V. N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

*Mohammad Jafferany*, MD, PhD, Full Professor, Central Michigan University College of Medicine, USA

*Nartov P. V.*, MD, PhD, Full Professor, Kharkiv Regional Clinical Infectious Diseases Hospital, Kharkiv, Ukraine

*Pastor H.*, MD, PhD, Full Professor, University of Barcelona, Spain

*Protsenko O. S.*, MD, PhD, Full Professor, V. N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

*Raimondi G.*, MD, PhD, Full Professor, Sapienza University of Rome, Italy

*Rzhepishvska O.*, MD, PhD, Full Professor, Umeå universitet, Sweden

*Sotnikova-Melishkina Zh. V.*, MD, PhD, Full Professor, V. N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

*Tykhonova T. M.*, MD, PhD, Full Professor, V. N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

*Chernuskiy V. H.*, MD, PhD, Full Professor, V. N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

*Chopyak V. V.*, MD, PhD, Full Professor, Danylo Halyt'sky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

*Fedotova I. F.*, MD, PhD, Full Professor, Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

*Shalimova A.*, MD, PhD, Full Professor, Gdański Uniwersytet Medyczny, Poland

*Shevchenko N. S.*, MD, PhD, Full Professor, V. N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

*Sherstyuk S. O.*, MD, PhD, Full Professor, V. N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

*Frolov O. K.*, MD, PhD, Full Professor, Zaporizhzhia National University, Zaporizhzhia, Ukraine

#### Editorial office:

V. N. Karazin Kharkiv National University School of Medicine.

Svobody sq., 4, Kharkiv, Ukraine, 61022

**Phone:** +38 (057) 702-04-55

**E-mail:** apmm.meddep@karazin.ua

**Web-page:** <http://periodicals.karazin.ua/apmm> (Open Journal System)

Published articles have been double-blind reviewing.

Наукове фахове видання України, категорії «Б», галузь знань: 22 Охорона здоров'я, спеціальність: **222 Медицина, 224 Технології медичної діагностики та лікування, 228 Педіатрія, 229 Громадське здоров'я.**

Наказ МОН України № 1471 від 26.11.2020.

Затверджено до друку рішенням Вченої ради ХНУ імені В. Н. Каразіна (протокол № 20 від 27.11.2023 р).

**ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР:** Попов М. М., д. мед. н., професор, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Харків, Україна

#### РЕДАКЦІЙНА РАДА

**Заступник головного редактора:** Цівенко О. І., д. мед. н., професор, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Харків, Україна

**Відповідальний секретар:** Матвєєнко М. С., доктор філософії, доцент, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Харків, Україна

**Технічний редактор:** Матвєєнко М. С., доктор філософії, доцент, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Харків, Україна

#### РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

*Бабаджан В. Д.*, д. мед. н., професор, Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

*Белозьоров І. В.*, д. мед. н., професор, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Харків, Україна

*Даниленко Г. М.*, д. мед. н., професор, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Харків, Україна

*Колесніченко В. А.*, д. мед. н., професор, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Харків, Україна

*Курченко А. І.*, д. мед. н., професор, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна

*Лядова Т. І.*, д. мед. н., професор, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Харків, Україна

*Мартиненко О. В.*, д. фіз.-мат. н., професор, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Харків, Україна

*Мохаммад Джафферані*, д. мед. н., професор, Медичний коледж Центрального Мічиганського університету, США

*Нартов П. В.*, д. мед. н., професор, КП Харківської обласної ради Обласна клінічна інфекційна лікарня, Харків, Україна

*Пастор Хае'єр*, д. мед. н., професор, Університет Барселони, Іспанія

*Проценко О. С.*, д. мед. н., професор, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Харків, Україна

*Раймонди Джанфранко*, д. мед. н., професор, Римський університет Сapienza, Італія

*Ржепішівська О.*, д. мед. н., професор, Університет Умео, Швеція

*Сотнікова-Мелешкіна Ж. В.*, д. мед. н., професор, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Харків, Україна

*Тихонова Т. М.*, д. мед. н., професор, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Харків, Україна

*Чернуський В. Г.*, д. мед. н., професор, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Харків, Україна

*Чопяк В. В.*, д. мед. н., професор, Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, Львів, Україна

*Федотова І. Ф.*, д. мед. н., професор, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Харків, Україна

*Шалімова А.*, д. мед. н., професор, медичний університет Гданська, Польща

*Шевченко Н. С.*, д. мед. н., професор, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Харків, Україна

*Шерстюк С. О.*, д. мед. н., професор, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Харків, Україна

*Фролов О. К.*, д. мед. н., професор, Запорізький національний університет, Запоріжжя, Україна

#### Адреса редакційної колегії:

Харківський Національний Університет імені В. Н. Каразіна, Медичний факультет, майдан Свободи, 4, Харків, Україна, 61022

**Тел.:** +38 (057) 702-04-55

**E-mail:** apmm.meddep@karazin.ua

**Web-page:** <http://periodicals.karazin.ua/apmm> (Open Journal System)

Статті пройшли подвійне сліпе рецензування.

ЗМІСТ	CONTENTS	
<i><b>ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ</b></i>	<i><b>ORIGINAL RESEARCHES</b></i>	
<p><i>Д. А. Хасхачих, В. О. Потапов, О. В. Пославська, І. С. Гарагуля</i></p> <p>ДОСЛІДЖЕННЯ ІМУНОГІСТОХІМІЧНИХ МАРКЕРІВ ПРИ РЕЦИДИВІ ГІПЕРПЛАЗІЇ ЕНДОМЕТРІЮ БЕЗ АТИПІЇ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ ПІСЛЯ ЛІКУВАННЯ ПРОГЕСТІНАМИ</p>	<p><i>D. A. Khaskhachykh, V. O. Potapov, O. V. Poslavska, I. S. Garagulia</i></p> <p>STUDY OF IMMUNOHISTOCHEMICAL MARKERS IN RECURRENCE OF ENDOMETRIAL HYPERPLASIA WITHOUT ATYPIA IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE AFTER TREATMENT WITH PROGESTINS</p>	3
<p><i>Л. Д. Тодоріко, О. С. Шевченко, О. Я. Підвербецький, Я. І. Тодеріка</i></p> <p>ВАРІАНТИ ПЕРЕБІГУ ПОСТКОВІДНОГО СИНДРОМУ ЗАЛЕЖНО ВІД ВІКУ, СТАТІ, КОМОРБІДНОСТІ ТА ВАЖКОСТІ ПЕРЕБІГУ COVID-19</p>	<p><i>L. D. Todoriko, O. S. Shevchenko, O. Ya. Pidverbetskyi, Ya. I. Toderika</i></p> <p>OPTIONS OF THE COURSE OF POST-COVID SYNDROME DEPENDING ON AGE, GENDER, COMORBIDITY AND SEVERITY OF THE COURSE OF COVID-19</p>	14
<p><i>О. І. Голуб, Т. І. Лядова, О. В. Волобуєва, В. Г. Чернуський, М. М. Попов, Г. В. Лєтяго, К. В. Павлікова</i></p> <p>РОЛЬ ПАТОГЕННОЇ ТА УМОВНОПАТОГЕННОЇ МІКРОФЛОРИ, ЩО ЛОКАЛІЗУЄТЬСЯ В РОТОГЛОТЦІ В ЕТІОПАТОГЕНЕЗІ ВТОРИННОГО ОСТЕОАРТРОЗУ</p>	<p><i>O. Golub, T. Liadova, O. Volobueva, V. Chernusky, M. Popov, H. Letiaho, K. Pavlikova</i></p> <p>ROLE OF PATHOGENIC AND MENTALLY PATHOGENIC MICROFLORA, WHICH ARE LOCALIZED IN THE OROPHARYNX IN THE ETHIOPATHOGENESIS OF SECONDARY OSTEOARTHRISIS</p>	22
<p><i>Т. І. Лядова, О. В. Волобуєва, В. Г. Чернуський, М. М. Попов, Г. В. Лєтяго, К. В. Павлікова</i></p> <p>ВПЛИВ ПРЕПАРАТІВ ПРОТОКОЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ НА ПРОДУКЦІЮ ПРОЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ Т-ЛІМФОЦИТІВ ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ</p>	<p><i>T. Liadova, O. Volobueva, V. Chernusky, M. Popov, H. Letiaho, K. Pavlikova</i></p> <p>INFLUENCE OF DRUGS OF PROTOCOL THERAPY ON THE PRODUCTION OF PRO-INFLAMMATORY CYTOKINES OF T-LYMPHOCYTES OF CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA</p>	29
<p><i>М. О. Щербина, Л. В. Потапова, І. М. Щербина, О. В. Мерцалова, А. О. Чехунова</i></p> <p>НОВІ ПІДХОДИ У КОРЕКЦІЇ ІМУННИХ ПОРУШЕНЬ ПРИ АДЕНОМІОЗІ</p>	<p><i>M. O. Shcherbina, L. V. Potapova, I. M. Shcherbina, O. V. Mertsalova, A. O. Chekhunova</i></p> <p>NEW APPROACHES TO THE CORRECTION OF IMMUNE DISORDERS IN ADENOMYOSIS</p>	38

<i>REVIEW</i>	<i>ОГЛЯД</i>	
<i>I. М. Сербіна, К. М. Хобзей, Т. І. Лядова, О. І. Літус, С. В. Возіанова, Ю. В. Андрашко, С. О. Галнікіна, Т. В. Святенко, І. В. Свистунов, О. О. Сизон, І. В. Кадигроб, Ю. С. Овчаренко</i> КЛІНІЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ ВІД УКРАЇНСЬКОГО ТОВАРИСТВА ДОСЛІДЖЕННЯ ВОЛОССЯ. ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ГНІЗДОВОЇ АЛОПЕЦІЇ	<i>I. Serbina, K. Khobzei, T. Liadova, O. Litus, S. Vozianova, Y. Andrashko, S. Galnykina, T. Sviatenko, I. Svistunov, O. Syzon, I. Kadyhrob, Y. Ovcharenko</i> CLINICAL GUIDELINES OF UKRAINIAN HAIR RESEARCH SOCIETY. DIAGNOSIS AND TREATMENT OF ALOPECIA AREATA	45

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

DOI: <https://doi.org/10.26565/2617-409X-2023-12-01>

UDC 618.14-002.28

D. A Khaskhachykh<sup>A, B, C, D</sup>, V. O. Potapov<sup>E, F</sup>  
O. V. Poslavska<sup>B, C</sup>, I. S. Garagulia<sup>C</sup>  
docdhas@gmail.com

## STUDY OF IMMUNOHISTOCHEMICAL MARKERS IN RECURRENCE OF ENDOMETRIAL HYPERPLASIA WITHOUT ATYPIA IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE AFTER TREATMENT WITH PROGESTINS

A – research concept and design; B – collection and/or assembly of data; C – data analysis and interpretation; D – writing the article; E – critical revision of the article; F – final approval of the article

**ABSTRACT.** The high frequency of hyperplastic processes of the endometrium (EH), the lack of proper effectiveness of hormonal therapy, and the possibility of their malignancy place EH among the most relevant issues in modern medicine. The clinical significance of EH lies in the fact that they are one of the most common causes of uterine bleeding and hospitalization of women. It is known that along with hormonal disorders, other activators of proliferative activity, such as growth factors, proliferation and apoptosis markers, and extracellular matrix components, play a significant role in the development of EH.

The study investigated the immunohistochemical markers in the endometrial tissue of reproductive-aged women with endometrial hyperplasia without atypia who were diagnosed with recurrent hyperplasia without atypia after 6 months of continuous therapy with a daily dose of 200 mg of progesterone. The following markers were selected for the study: PR, ER, p21, dcl-2, KI-67, eNOS, cycl-D1, BAX, b-catenin, E-cadherin i Caspasa3, whose expression was examined by immunohistochemical methods before and after therapy. The control group consisted of women with secretory changes in the endometrium. The expression of receptors for PR, ER, p21, dcl-2, KI-67, eNOS, cycl-D1, BAX, b-catenin, E-cadherin i Caspasa3 was studied primarily in women with non-neoplastic endometrial lesions (hyperplasia without atypia) and may be of greater significance in predicting the risk of progression and recurrence.

**Objective.** The aim of the study was to determine changes in the expression of immunohistochemical markers in the endometrium in cases of hyperplasia without atypia before and after the use of progesterone therapy, and to identify the most predictive markers for therapy response.

**Results.** The histological examination revealed significant changes in the endometrial biomarkers after therapy in women with no response to the treatment. The expression of receptors in the endometrium after therapy showed the following indicators: **ER:** a 20 % increase in glandular cells compared to baseline and a 63.3 % increase compared to the control group. In stromal cells, there was a 63.3% increase compared to baseline. **PgR:** An 85 % decrease compared to baseline. An 85 % decrease compared to the control group. **p21:** A 114 % increase in glandular cells compared to baseline and a 5% increase in stromal cells. Overall, there was a 29.3 % increase in expression compared to the control group. **bcl-2:** An 80 % decrease compared to baseline in glandular cells and a 90 % decrease compared to baseline in stromal cells. **Ki-67:** A 114 % increase compared to baseline in glandular cells and an expression more than 67% higher than the control group. **eNOS:** A 69 % increase compared to baseline in glandular cells and an 85% increase compared to baseline in stromal cells. **Cyclin D1:** A 15% increase compared to baseline in both glandular and stromal cells. **BAX:** A 10 % increase compared to baseline in both glandular and stromal cells. **Beta-catenin:** Remained stable compared to baseline in both glandular and stromal cells. **E-cad:** A 50% increase compared to baseline in glandular cells and a 60% increase compared to baseline in stromal cells. **Caspasa3:** Showed a 76 % increase compared to baseline and an 80 % increase after therapy in stromal cells, which may be associated with increased apoptosis processes.

**Conclusions.** 1. Markers ER, PgR, b-catenin, p21, cyclin D1, Ki-67, Caspase-3 demonstrated differences between the non-glandular endometrium (EH) group and the control group in the glandular component, and ER, PgR, b-catenin in the stromal component (all  $p < 0.05$ ). This provides a basis for their use as primary diagnostic markers. 2. Markers ER, b-catenin, p21, cyclin D1, Ki-67, eNOS showed differences between the NGE group after treatment and the control group in the glandular component, and ER, b-catenin, and eNOS in the stromal component (all  $p < 0.05$ ). This supports their use as primary diagnostic markers. 3. Markers PgR, Ki-67, Caspase-3, eNOS demonstrated differences between the NGE group before therapy and the control group in the

glandular component, and eNOS in the stromal component (all  $p < 0.05$ ). This indicates their potential as primary diagnostic and prognostic markers. 4. Bcl-2 and BAX markers did not show statistically significant differences in the study groups, suggesting their inability to be used individually as diagnostic or prognostic markers for endometrial hyperplastic processes. Interpretation of the expression results of these markers should consider them in conjunction with other indicators.

**Key words:** *endometrium, receptors, endometrial hyperplasia, immunohistochemistry, resistance to progesterone, relapse*

**For citation:** Khaskhachykh DA, Potapov VO, Poslavskaya OV, Garagulia IS. STUDY OF IMMUNOHISTOCHEMICAL MARKERS IN RECURRENCE OF ENDOMETRIAL HYPERPLASIA WITHOUT ATYPIA IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE AFTER TREATMENT WITH PROGESTINS. Actual problems of modern medicine. 2023;12:3-13. DOI: <https://doi.org/10.26565/2617-409X-2023-12-01>

#### Information about author

*Dmytro Anatolievich Khaskhachikh*, PhD, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology at Dnipro State Medical University, 9 Volodimira Vernadskoho str., Dnipro, Ukraine, 49044; e-mail: [dodchas@gmail.com](mailto:dodchas@gmail.com); ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5097-6667>  
*Valentin Oleksandrovich Potapov*, MD, Professor of the Department of Obstetrics and

Gynecology at Dnipro State Medical University, 9 Volodimira Vernadskoho str., Dnipro, Ukraine, 49044; e-mail: [potapov250352@gmail.com](mailto:potapov250352@gmail.com); ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7498-7416>  
*Olesandra Volodimirovna Poslavskaya*, MD, Associate Professor of the Department of Morphology at Dnipro State Medical University, 9 Volodimira Vernadskoho str., Dnipro, Ukraine, 49044; e-mail:

[alexandraposlavskaya@gmail.com](mailto:alexandraposlavskaya@gmail.com), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3133-8413>  
*Irina Stepanivna Garagulia*, PhD, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology at Dnipro State Medical University, 9 Volodimira Vernadskoho str., Dnipro, Ukraine, 49044; e-mail: [nataliyadubenchuk@gmail.com](mailto:nataliyadubenchuk@gmail.com), ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-0256-7658>

#### Introduction

Endometrial hyperplasia (EH) is a condition of the endometrium characterized by excessive proliferation of glandular and stromal components, often clinically manifesting as abnormal uterine bleeding. EH has clinical significance, especially in women of reproductive age, and the reversal of hyperplasia to normal endometrium is a key goal of conservative treatment, crucial for preventing EH recurrence and progression to adenocarcinoma. Currently, cyclic progesterone therapy in a prolonged regimen is an effective method of treating EH without atypia, significantly improving the effectiveness of reversing the endometrium compared to expectant management [1]. However, definitive treatment standards for EH have yet to be established. This is because there are increasing reports of a certain percentage of treatment failures in EH using pathogenetically justified progesterone therapy. Such failure rates can exceed 20%, leading to recurrences or even disease progression [3-6]. An unresolved issue at present is why pathogenetically justified therapy is sometimes ineffective for non-atypical endometrial hyperplasia.

Primarily, the treatment of endometrial hyperplasia should be aimed at controlling symptoms such as heavy bleeding and the associated anemia, preventing recurrences, and halting the progression to endometrial cancer (EC) [7]. However, the risk factors predicting

recurrence and progression EC of in women with endometrial hyperplasia are inadequately studied. Therefore, this study was directed towards investigating molecular markers and factors that influence the recurrence of endometrial hyperplasia, leading to decreased sensitivity to progestin therapy.

In reality, most EH without atypia are benign proliferations due to continuous exposure to estrogen, whereas atypical endometrial hyperplasia and EC are neoplastic lesions characterized by specific underlying mutations [11].

For this reason, there has been a growing interest in recent years in studying clinical, visual, histological, and molecular factors that may influence treatment outcomes [12]. Immunohistochemistry, which is the most commonly used tool for assessing tissue markers for diagnosis, prognosis, and treatment of various diseases [13], has played a crucial role in this field. Although a large number of immunohistochemical markers have been evaluated, their utility remains unclear. The expression of receptors for some markers typically changes in different forms of EH with atypia/EH compared to EH without atypia [14,15]. In some studies, it is reported that the expression of sex hormone receptors and molecular markers of intercellular interaction can be used in predicting the recurrence of endometrial hyperplasia and the development of endometrial cancer [8-10]. The study of the expression of receptors for PR, ER, p21, dcl-2,

KI-67, eNOS, cycl-D1, BAX, b-catenin, E-cadherin i Caspasa3 was mainly conducted in women with neoplastic lesions of the endometrium (EH with atypia and EC) and may be more relevant in women with EH without atypia for predicting the risk of progression and recurrence.

### Objective

The aim of this research is to determine changes in the detection of immunohistochemical markers in the endometrium in patients with endometrial hyperplasia without atypia before and after the use of progestins. Specifically, this study focuses on those patients who experienced a recurrence of the condition within 6 months of progestin therapy.

The primary objectives are to identify predictive markers for the response to progestin therapy and to compare the immunohistochemical profile of the endometrium before and after progestin treatment, assessing potential changes in the expression of various markers and evaluating the effectiveness of progestin treatment for endometrial hyperplasia. Additionally, the study aims to establish potential correlations between identified immunohistochemical markers and disease recurrence.

### Materials and methods

The study was conducted on morphological material obtained from endometrial diagnostic biopsies of women with abnormal uterine bleeding (AUB) in the gynecological department of City Clinical Hospital No. 9 in Dnipro, between 2020 and 2022. The study design and all methodologies used in the research were approved by the ethics committee of the mentioned institution and complied with the Helsinki Declaration.

Inclusion criteria for the study cohort were as follows: women aged 32 to 45 years (mean age  $38.4 \pm 2.55$ ), the presence of endometrial hyperplasia without atypia confirmed by histological examination performed in a certified ISO 9001-2000 standard laboratory of pathomorphology and immunohistochemistry at Dnipro State Medical University, using standard techniques. Exclusion criteria included the presence of inflammatory pelvic diseases, uterine and ovarian pathological tumors, uterine

endometriosis, severe somatic pathology, any form of endocrinopathy, and metabolic syndrome. The mean body mass index was  $27.83 \pm 1.96 \text{ kg/sm}^2$ .

For immunohistochemical (IHC) analysis, 40 endometrial samples were collected from women with AUB by endometrial scraping and subsequent histological examination of the endometrium. Another set of samples was collected from the same women after six months of therapy for endometrial hyperplasia without atypia, where a recurrent diagnosis of endometrial hyperplasia was made. All women received continuous oral administration of 100 mg micronized progesterone twice daily for 6 months. A follow-up biopsy, with a repeat determination of IHC markers, was performed after 6 months.

The control group comprised 20 women with secretory changes in the endometrium diagnosed in the initial diagnostic study, who did not undergo any therapy and were only observed.

For the research, the following methods were used:

*Histological Examination Method:* Fixed in formalin and paraffin-embedded tissue samples were obtained from the archive of Dnipro Clinical Hospital No. 9. Paraffin sections of 4-5  $\mu\text{m}$  were obtained using a Microtome Microm HM-340 and stained with standard hematoxylin and eosin. Microscopy was performed using a ZEISS "Primo Star" light microscope (objectives  $\times 10$ ,  $\times 20$ ,  $\times 40$ ). Microphotographs were obtained using a Zeiss Primo Star microscope camera - AxioCam ERC 5s with licensed software ZEN 2 blue edition.

Such markers as to ER, PgR, E-cadherin,  $\beta$ -catenin, p21, bcl-2, BAX, Caspase 3, Cyclin D1, Ki-67, eNOS.

Biomarkers such as ER (estrogen receptors), PgR (progesterone receptors), E-cadherin,  $\beta$ -catenin, p21, bcl-2, BAX, caspase 3, cyclin D1, Ki-67, and eNOS are important in the diagnosis, treatment, and prognosis of cancer.

**ER and PgR** are receptors for the hormones estrogen and progesterone, respectively. Estrogen and progesterone are female sex hormones that play important roles in the development and function of the female body. ER and PgR are found in many types of tissues, including the breast, uterus, ovaries, and bones.



**E-cadherin** is a protein that binds cells together. It plays an important role in maintaining tissue structure. E-cadherin is often decreased in cancer cells, which can lead to their proliferation and spread.

**$\beta$ -catenin** is a protein that is involved in signal transduction from ER and PgR.  $\beta$ -catenin is often increased in cancer cells, which can lead to their proliferation and spread.

**p21** is a protein that inhibits the cell cycle. It plays an important role in preventing uncontrolled cell growth. p21 is often decreased in cancer cells, which can lead to their proliferation.

**bcl-2** is a protein that protects cells from death. It plays an important role in regulating apoptosis, the process of cell death. bcl-2 is often increased in cancer cells, which can lead to their survival and spread.

**BAX** is a protein that promotes cell death. It plays an important role in regulating apoptosis. BAX is often decreased in cancer cells, which can lead to their survival and spread.

**Caspase 3** is an enzyme that triggers the process of cell death. It plays an important role in regulating apoptosis. Caspase 3 is often decreased in cancer cells, which can lead to their survival and spread.

**Cyclin D1** is a protein that regulates the cell cycle. It plays an important role in regulating cell growth. Cyclin D1 is often increased in cancer cells, which can lead to their proliferation.

**Ki-67** is a protein that is expressed in cells that are dividing. It plays an important role in regulating cell growth. Ki-67 is often increased in cancer cells, which can lead to their proliferation.

**eNOS** is an enzyme that produces nitric oxide. Nitric oxide is a molecule that relaxes blood vessels and reduces inflammation. eNOS is often decreased in cancer cells, which can lead to their proliferation and spread.

These biomarkers are often used in the diagnosis and treatment of cancer. For example, ER and PgR can be used to determine whether cancer is estrogen-sensitive or progesterone-sensitive. E-cadherin and  $\beta$ -catenin can be used to predict the risk of cancer recurrence. p21, bcl-2, BAX, caspase 3, and cyclin D1 can be used to determine the stage of cancer and prognosis. Ki-67 and eNOS can be used to assess the activity of cancer.

*Immunohistochemical Examination Method:* Paraffin sections were mounted on adhesive slides SuperFrost Plus. After deparaffinization, rehydration, antigen retrieval, and endogenous peroxidase suppression, sections were incubated with primary antibodies in humid chambers. Primary monoclonal antibodies to ER (sp1, RTU), PgR (YR85, 1:200), E-cadherin (EP700Y, RTU),  $\beta$ -catenin (E247, RTU), p21 (sp1, RTU), bcl-2 (EP36, RTU), BAX (sp1, RTU), Caspase 3 (sp1, RTU), Cyclin D1 (EP12, RTU), Ki-67 (sp6, RTU), eNOS (sp1, RTU), and the UltraVision Quanto visualization system (LabVision) were used for the study. To identify the reaction, a solution of 3,3'-diaminobenzidine tetrahydrochloride (DAB) chromogen (LabVision) was applied under microscope control for 20 seconds to 3 minutes, resulting in brown staining, followed by additional counterstaining with Mayer's hematoxylin for 1-3 minutes. Subsequent dehydration and mounting were performed according to established methods [16].

Following the recommendations of Antunes A. et al. (2014), the expression of ER and PR was assessed in the stroma and glandular epithelium of endometrial tissues using a semi-quantitative method of nuclear reaction by analyzing the percentage of stained cells, the intensity of nuclear staining, and the final evaluation. The calculation was done in 100 cells from different fields of view under a  $\times 40$  objective. The percentage of stained cells was visually evaluated and classified as follows: grade 0, no staining; grade 1,  $<1\%$  staining; grade 2, 1-10% staining; grade 3, 11-33% staining; grade 4, 34-66% staining; and grade 5,  $>66\%$  staining [17].

Following the recommendations of Ahmed R. H. et al. (2014), the level of expression of E-cadherin and  $\beta$ -catenin was measured using a scale that combines the intensity of immunoreactions with the percentage of positive cells. Cells present in four high-power fields at  $\times 400$  magnification were counted and evaluated in each case. The intensity of immunoreactions was indicated as negative, weakly positive, moderately positive, or strongly positive. These four categories were weighted as 0, 1, 3, and 10, respectively. The final score was calculated by multiplying the intensity of immunoreaction by the percentage of positive cells [18].

According to the recommendations of Peiró G. et al. (2001), the expression of oncoproteins bcl-2, BAX, and caspase-3 was assessed using a semi-quantitative evaluation based on intensity and staining degree: (0) - no immunostaining, (1+) for weak positive staining (low or faint), (2+) - moderate staining found in some cells, and (3+) - strong positive staining. Immunostaining results were evaluated with respect to the approximate percentage of positive tumor cells (<10 %, 10 % to 50 %, >50 %) and the relative intensity of immunostaining (0, 1+, 2+, 3+), which was present in most or all cells [19].

Following the recommendations of Brucka A. et al. (2009), the expression level of p21 and cyclin D1 was measured quantitatively as the percentage of immunopositive cells among 1000 glandular cells and 1000 stromal cells, expressing the index of immunoreactivity of cell cycle markers in percentages [20].

The Ki-67 proliferation index and eNOS were divided into three groups, including low (Ki-67  $\leq$  15 %), moderate (Ki-67, 16-30 %), and high (Ki-67 > 30%) [20, 21].

Statistical analysis of the obtained results was conducted using Microsoft Office 365 A1 for faculty software (product key №1003BFFD8C8E8B0D). Parametric analysis was used. The calculations included the arithmetic mean (M) and standard error of the mean (m). The probability of differences was assessed using the Student's t-test. The chi-square ( $\chi^2$ ) test was employed to compare qualitative characteristics. Differences were considered statistically significant at  $p < 0.05$  (95 % level of significance) [22].

### Results of the study

Regardless of the initial response to therapy, all women in this study were under long-term observation with an average follow-up time of  $12 \pm 2$  months.

Analyzing each biomarker's detailed relative changes in the glands and stroma of the endometrium in different groups (Figure 1 and Figure 2) before the start of therapy in comparison to the control group:

**ER:** The level of ER expression in the glands significantly increased by 20% after therapy compared to baseline values and the control group. This indicates a positive

response to therapy in the glands, which may be associated with increased sensitivity of the glands to estrogen after treatment.

The level of ER increased by 63.3 % ( $p < 0.05$ ) after therapy in the stroma, which may suggest a positive effect of therapy on the stroma and could be related to greater sensitivity of the stroma to the action of progesterone.

**PgR:** The level of PgR expression in the glands significantly decreased after therapy, indicating the suppression of the expression of this biomarker. This may be associated with the binding of receptors to progesterone and their inactivation, followed by an increase in their expression. The 85% decrease in PgR ( $p < 0.05$ ) may suggest reduced sensitivity of the glands to progesterone after therapy.

The level of PgR decreased to 15 % ( $p < 0.05$ ) after therapy in the stroma, which may indicate changes in the progesterone response of the stroma to therapy.

**p21:** The level of p21 in the glands increased significantly after therapy compared to baseline values by 114 % and compared to the control group by 29.3 % ( $p < 0.05$ ). This may indicate increased cell proliferation in the glands after treatment.

The level of p21 increased by 5 % ( $p \leq 0.05$ ) after therapy in the stroma, which may suggest increased cell proliferation in the stroma after treatment, by 48 % ( $p < 0.05$ ).

**bcl-2:** The level of bcl-2 significantly decreased after therapy, both in the glands by 80 % ( $p < 0.05$ ) and in the stroma by 90 % ( $p < 0.05$ ). This decrease in bcl-2 levels may indicate reduced antagonistic activity of this biomarker, which promotes apoptosis.

**Ki-67:** The level of Ki-67 significantly increased after therapy, both in the glands by 114 % ( $p < 0.05$ ) and in the stroma by 67 % ( $p < 0.05$ ). This suggests increased cellular proliferation after treatment. The level of Ki-67 significantly decreased in the stroma after therapy, indicating reduced cell proliferation in the stroma.

**eNOS:** The level of eNOS significantly increased by 69 % ( $p < 0.05$ ) after therapy in the glands. This increase in eNOS may be associated with an elevated level of angiogenesis in the glands following treatment.

The level of eNOS significantly increased by 85 % ( $p < 0.05$ ) after therapy in the stroma.

**cycl D1:** The level of cyclin D1 increased slightly after therapy in the glands by 15 % ( $p < 0.05$ ) and also increased slightly in the stroma by 12 % ( $p < 0.05$ ). These findings suggest changes in the regulation of the cell cycle, potentially indicating alterations in the cell cycle control mechanisms in response to therapy.

**BAX:** The level of BAX increased by 10 % ( $p < 0.05$ ) after therapy both in the glands and in the stroma. This increase in BAX may be associated with an enhancement of apoptosis (programmed cell death) in the glands.

**b-cat:** The level of  $\beta$ -catenin (b-cat) remained stable in both the glands and stroma after therapy ( $p < 0.01$ ).

**E-cad:** The level of E-cadherin (E-cad) increased after therapy, both in the glands by 50 % ( $p < 0.05$ ) and in the stroma by 60 % ( $p < 0.05$ ). This suggests changes in cellular

adhesion in both the glands and stroma in response to therapy.

**Caspasa3:** The level of Caspase-3 significantly increased after therapy, both in the glands by 76% ( $p < 0.05$ ) and in the stroma by 80% ( $p < 0.05$ ). This suggests an increase in apoptosis (programmed cell death) processes in both the glands and stroma in response to therapy.

The overall significance of these results is that therapy has a different impact on the glands compared to the stroma of the endometrium. This difference may reflect the complex interaction between the cells of both components during treatment. These data emphasize the need for further study and monitoring of these changes after therapy, as well as the importance of an individualized approach to treatment. Understanding how therapy affects different components of the endometrium can lead to more tailored and effective treatment strategies.

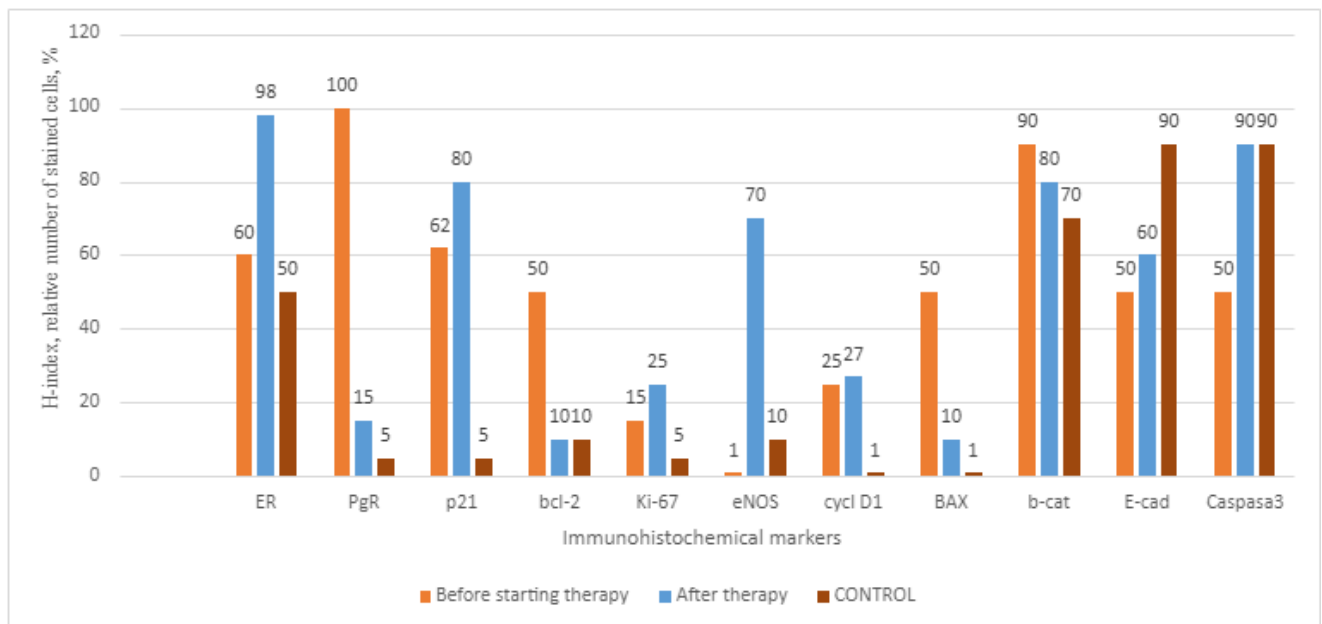


Fig. 1. The level of expression of immunohistochemical markers in endometrial glands Research group (EH) before therapy and after therapy (n=40), control group (n=20)

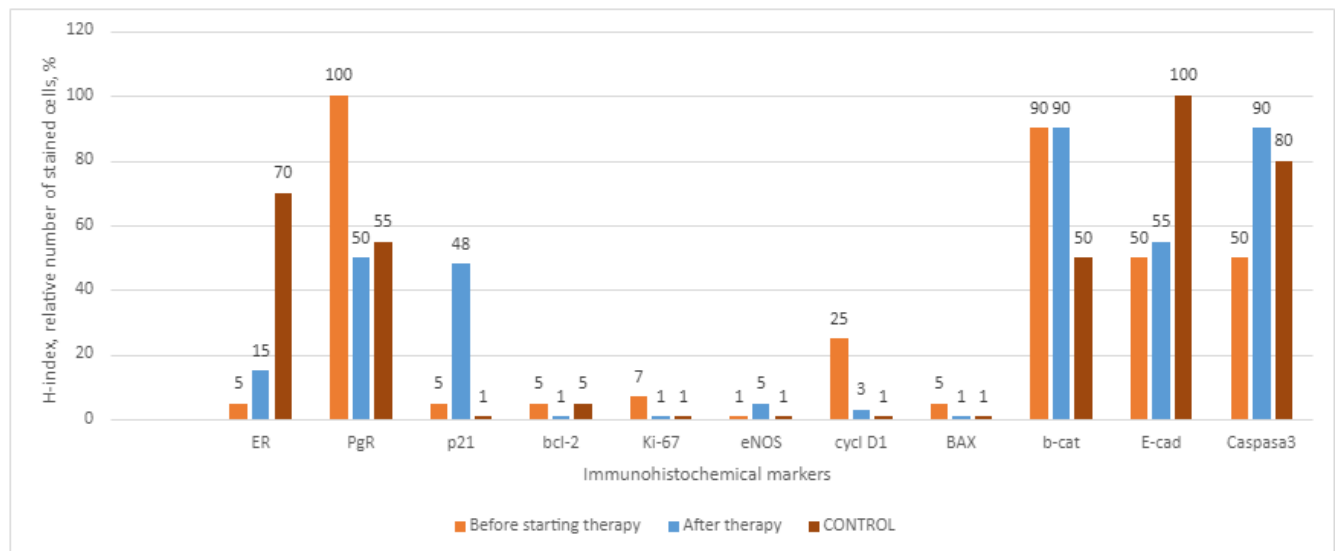


Fig. 2. The level of expression of immunohistochemical markers in the stroma in the absence of an effect from EH progestin therapy Research group (EH) before therapy and after therapy (n=40), control group (n=20)

Based on the analysis conducted, there were observed certain changes in the expression of immunohistochemical markers both in the glands and stroma of the endometrium in the group after therapy compared to the group before therapy.

Overall, the results indicate an impact on the level of biomarkers associated with cell growth, apoptosis, and cell adhesion. These changes may be of interest as indicators of therapy effectiveness and may reflect various factors influencing the cells. Understanding these changes in biomarker expression can provide insights into the response to treatment and potentially guide further therapeutic strategies.

### Discussion

In recent years, a large number of immunohistochemical markers have been evaluated in both normal and hyperplastic endometrium. However, their utility for the diagnosis and prediction of EH recurrence remains unclear. The expression of receptors for PR, ER, and markers such as p21, bcl-2, KI-67, eNOS, cyclin D1, BAX, b-catenin, E-cadherin, and Caspase3 were predominantly investigated in women with neoplastic lesions of the endometrium (EH with atypia and carcinoma) and may be of greater significance in women with EH without atypia, for predicting the risk of progression and recurrence in the next 5 years.

In summary, the role of the expression of various biomarkers in endometrial hyperplasia can lead to the following conclusions:

ER and PgR are steroid hormone receptors that play an important role in regulating the functions of the endometrium. Reduced expression of ER and PgR can contribute to the development of endometrial hyperplasia and endometrial cancer [23]. In our study, EH without atypia and secretory endometrium had a relatively high expression of ER, indicating their ability to respond to hormonal therapy. However, atypical EH partially lost ER expression in the stroma, which may be a sign of changes in estrogen responsiveness and suggest a potential risk of developing endometrial cancer. Regarding PgR, a similar pattern was observed, with secretory endometrium and EH without atypia showing high PgR expression, indicating their ability to respond to progestin therapy. However, non-secretory EH lost PgR expression, especially in the stroma, which may indicate a disruption in progesterone responsiveness and an increased risk of endometrial cancer.

E-cadherin and b-catenin are cell adhesion molecules that play an important role in regulating cell adhesion and invasion. Reduced expression of E-cadherin and increased expression of b-catenin are associated with an increased risk of developing endometrial hyperplasia and endometrial cancer [24]. In our study, secretory endometrium and EH without atypia showed positive membranous expression of E-cadherin in the glands. However, atypical

EH reduced the expression of E-cadherin in both glands and stroma, which may indicate disturbances in cell adhesion and potential tissue instability.

Regarding the b-catenin marker, aberrant expression was observed in EH samples with membranous-cytoplasmic reactivity and excess expression, which may suggest disruptions in the Wnt/b-catenin signaling pathway and potential activation of non-canonical signaling mechanisms.

p21 is an inhibitor of cyclin-dependent kinases and plays an important role in regulating the cell cycle. Reduced expression of p21 is known to be associated with an increased risk of developing endometrial hyperplasia and endometrial cancer [24].

bcl-2 and BAX are proteins that play a crucial role in the regulation of cellular apoptosis. Reduced expression of BAX and increased expression of bcl-2 can contribute to the development of endometrial hyperplasia and endometrial cancer [25].

Furthermore, an increase in the expression level of Ki-67 indicates an increase in the proliferative activity of the endometrium, which may be associated with the development of hyperplasia. Animal studies have shown that estrogen inhibitors can reduce the expression level of Ki-67 and prevent the development of endometrial hyperplasia [26]. Caspase 3 is a key factor in cellular apoptosis, or programmed cell death. This protein promotes the breakdown of cellular proteins, leading to cell death. In the endometrium, reduced expression of Caspase 3 can contribute to excessive proliferation and hyperplasia.

The change in the expression of markers such as p21, Bcl-2 (except for individual cells), BAX (weak expression), Caspase 3 (excessive expression in atypical EH), and eNOS (excessive expression in atypical EH) indicates disruptions in various cellular processes, including regulation of the cell cycle, apoptosis, and vascularization. Moreover, changes in the expression of immunohistochemical markers can influence the development of EH by altering the balance between proliferative and apoptotic cell activity, disrupting the  $\beta$ -catenin signaling pathway, and causing endothelial dysfunction due to eNOS dysfunction. However, research on the mechanisms of endometrial hyperplasia development and the role of these markers in

this process is still ongoing and requires further detailed investigation [27].

Immunohistochemical markers such as ER, PgR, E-cadherin,  $\beta$ -catenin, p21, Caspase 3, Cyclin D1, Ki-67, and eNOS can be valuable tools for studying the development of endometrial hyperplasia and endometriosis. Combining these markers can provide more precise information about changes in endometrial cells and their relationship with the development of hyperplastic processes in the endometrium [28].

The study of immunohistochemical markers in the endometrium indicates a complex network of interrelationships among them, which may reflect various mechanisms involved in the development of endometrial hyperplasia and its progression to cancer. Therefore, for a more detailed understanding of these mechanisms, further research involving a larger number of patients and a wider range of markers is needed.

Summarizing the analysis of biomarker changes when using progestagens, the following conclusions can be made:

ER, PgR, p21, Ki-67, cyclin D1, E-cadherin, Caspase3: Provided that these biomarkers increase in response to the positive effect of therapy, it is expected that their values in the "After Therapy" group will be higher compared to the "Before Therapy" group. The control group may have values close to the baseline since they did not receive therapy.

bcl-2, b-cat: If these biomarkers decrease due to therapy, it is expected that their values in the "After Therapy" group will be lower compared to the "Before Therapy" group. The control group may have values similar to the baseline.

eNOS, BAX: The values of these biomarkers may change due to therapy, but the direction of these changes may vary for different individuals or groups. Comparing the "After Therapy" group with the "Before Therapy" group can determine the overall health of the group after therapy.

Ki-67: This is a biomarker of cell proliferation. Typically, lower Ki-67 levels indicate reduced cell division activity after therapy.

Caspase3: This is a biomarker of apoptosis, or programmed cell death. Increased Caspase3 levels may indicate increased cell death as a result of therapy.

Summarizing the data from the conducted study, it can be concluded that therapy has different effects on the glands compared to the stroma of the endometrium, which may reflect a complex interaction between the cells of both components during treatment.

These data emphasize the need for further study and monitoring of these changes after therapy, as well as an individualized approach to treatment.

### Conclusions

1. Markers ER, PgR, b-catenin, p21, cyclin D1, Ki-67, and Caspase-3 (all  $p < 0.05$ ) demonstrated differences between the non-secretory endometrium group and the control group in the glandular component, as well as ER, PgR, and b-catenin (all  $p < 0.05$ ) in the stromal component, providing a basis for their use as primary diagnostic markers.
2. Markers ER, b-catenin, p21, cyclin D1, Ki-67, and eNOS (all  $p < 0.05$ ) showed differences between the NSE group after treatment and the control group in the glandular component, and

ER, b-catenin, and eNOS (all  $p < 0.05$ ) in the stromal component, supporting their use as primary diagnostic markers.

3. Markers PgR, Ki-67, Caspase-3, and eNOS (all  $p < 0.05$ ) demonstrated differences between the NSE group before therapy and the control group in the glandular component, and eNOS ( $p < 0.05$ ) in the stromal component, indicating their potential as primary diagnostic and prognostic markers.

4. Bcl-2 and BAX markers did not show statistically significant differences between the study groups, suggesting their inability to be used individually as diagnostic or prognostic markers for endometrial hyperplastic processes. Interpretation of the expression results of these markers should consider them in conjunction with other indicators.

**Funding Sources:** The research was conducted using the authors' own funds.

**Conflict of Interest:** The authors declare no conflicts of interest.

### References

1. Ring KL, Mills AM, Modesitt SC. Endometrial Hyperplasia. *Obstetrics and gynecology*. 2022;140(6):1061-1075. doi:10.1097/AOG.0000000000004989.
2. De Silva PM, Gallos ID. Predicting risk of relapse in endometrial hyperplasia. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2019;126(7):944. doi:10.1111/1471-0528.15671.
3. Sanderson PA, Critchley HO, Williams AR, Arends MJ, Saunders PT. New concepts for an old problem: the diagnosis of endometrial hyperplasia. *Hum Reprod Update*. 2017;23(2):232-254. doi:10.1093/humupd/dmw042.
4. Khaskhachykh D, Potapov V. Molecular mechanisms of endometrial hyperplasia and therapy based on the study of receptor expression, cell markers of proliferation, differentiation, and apoptosis of endometrial cells in the hormone-dependent signal path. *O Grail of Science*. 2022;12-13:620-623. doi:10.36074/grail-of-science.29.04.2022.109.
5. Khaskhachykh D, Potapov V, Poslavskaya O. Molecular criteria for the diagnosis of hormone-resistant forms of endometrial hyperplasia without atypia in women of reproductive age]. *Morphologia*. 2022;16(3):118-126. [Ukrainian]. DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2022.3.118-126>
6. Khaskhachykh D, Potapov V, Kukina G, Garagulya I. Prospective study of the effectiveness of differentiated therapy of endometrium hyperplasia without atypia in women in reproductive age. *The Grail of Science*. 2021;(9):406-412. <https://doi.org/10.36074/grail-of-science.22.10.2021.73>
7. Chandra V, Kim JJ, Benbrook DM, Dwivedi A, Rai RJ. Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia. *Gynecol Oncol*. 2016;27(1):88-98. doi:10.3802/jgo.2016.27.e8.
8. McKinnon B, Mueller M, Montgomery G. Progesterone Resistance in Endometriosis: An Acquired Property? *Trends Endocrinol Metab*. 2018;29:535-548. doi:10.1016/j.tem.2018.05.006.
9. Patel BG, Rudnicki M, Yu J, Shu Y, Taylor RN. Progesterone resistance in endometriosis: Origins, consequences and interventions. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017;96:623-632. doi:10.1111/aogs.13156.
10. Li X, Feng Y, Lin JF, Billig H, Shao R. Endometrial progesterone resistance and PCOS. *J Biomed Sci*. 2014;21:2. doi:10.1186/1423-0127-21-2.
11. Gromova OL, Potapov VO, Khaskhachykh DA, Finkova OP, Gaponova OV, Kukina GO, Penner KV. Epigenetic profile of endometrial proliferation in different morphotypes of endometrial hyperplasia. *Reproductive Endocrinology*. 2021;57:68-78.
12. Singh G, Puckett Y. Endometrial Hyperplasia. *StatPearls*; 2021. PMID: 32809528.
13. Laas E, Ballester M, Cortez A, Gonin J, Canlorbe G, Daraï E, Graesslin O. Supervised clustering of immunohistochemical markers to distinguish atypical and non-atypical endometrial hyperplasia. *Gynecol Endocrinol*. 2015;31(4):282-285. doi:10.3109/09513590.2014.989981.
14. Singh G, Puckett Y. Endometrial Hyperplasia. *StatPearls*; 2023. doi:10.2139/ssrn.3835254.
15. Nguyen T. *Immunohistochemistry: A Technical Guide to Current Practices*. Cambridge: Cambridge University Press; 2022.

16. Antunes A, Vassallo J, Pinheiro A, Leao R, Pinto Neto AM, Costa-Paiva L. Immunohistochemical expression of estrogen and progesterone receptors in endometrial polyps: A comparison between benign and malignant polyps in postmenopausal patients. *Oncol Lett.* 2014;7(6):1944-1950. doi:10.3892/ol.2014.2004.
17. Ahmed RH, Ahme E, Muhammad MS. E-cadherin and CD10 expression in atypical hyperplastic and malignant endometrial lesions. *Journal of the Egyptian National Cancer Institute.* 2014;26(4):211-217. doi:10.1016/j.jnci.2014.08.002.
18. Peiró G, Diebold J, Baretton GB, Kimmig R, Löhns U. Cellular apoptosis susceptibility gene expression in endometrial carcinoma: correlation with Bcl-2, Bax, and caspase-3 expression and outcome. *Int J Gynecol Pathol.* 2001;20(4):359-367. doi:10.1097/00004347-200110000-00008.
19. Brucka A, Bartzak P, Ratyńska M, Sporny S. Immunohistochemical pattern of protein P21, cyclin D1 and cyclin E in endometrial hyperplasia. *Pol J Pathol.* 2009;60(1):19-25.
20. Shevra CR, Ghosh A, Kumar M. Cyclin D1 and Ki-67 expression in normal, hyperplastic and neoplastic endometrium. *J Postgrad Med.* 2015;61(1):15-20. doi:10.4103/0022-3859.147025.
21. Najafi T, Ghaffari Novin M, Pakravesh J, Foghi K, Fadayi F, Rahimi G. Immunohistochemical localization of endothelial nitric oxide synthase in endometrial tissue of women with unexplained infertility. *IJRM.* 2012;10(2):121-126. URL: <http://ijrm.ir/article-1-263-en.html>.
22. Khaskhachykh DA, Potapov VO, Kukina GA, Garagulya IS. Prospective study of the effectiveness of differentiated therapy of endometrial hyperplasia without atypia in women in reproductive age. *Grail Of Science.* 2021;3:4.
23. Berx G, Van Roy F. The E-cadherin/catenin complex: an important gatekeeper in breast cancer tumorigenesis and malignant progression. *Breast Cancer Res.* 2001;3(5):289-293.
24. Khaskhachikh DA, Potapov VO, Poslavska OV. Factors of resistance to progestin therapy in endometrial hyperplasia in women. *Morphologia.* 2023;17(1):56-62. doi:<https://doi.org/10.26641/1997-9665.2023.1.56-62>.
25. Kim J, Cho K, Lee Y, Kim J, Kim Y. Endometrial hyperplasia: molecular pathogenesis and new therapeutic opportunities. *Korean J Med Sci.* 2020;35(4):e37. doi:10.3346/jkms.2020.35.e37.
26. Sakai K, Yoshida T. Mechanisms of progesterone resistance in endometrial hyperplasia and their impact on pathogenesis and treatment. *Biomed Pharmacother.* 2020;1(3):44-53. doi:10.1016/j.biopha.2019.109204.
27. Xu L, Hu C, Qiu C, Yang Z, Xu Q. Progesterone resistance and endometrial hyperplasia: latest research and treatment prospects. *J Med Sci.* 2021;41(2):41-47. doi:10.3779/j.issn.1009-6574.2021.02.01.
28. Zhang Y, Guo H, Cui X, Song X, Wang Y. Molecular mechanisms of progesterone resistance and their clinical significance in endometrial hyperplasia. *J Gynecol Obstet.* 2022;1(1):15-22. doi:10.31083/j.jgo.2022.01.003

Received: 11.09.2023

Accepted: 09.11.2023

Д. А. Хасхачих<sup>A, B, C, D</sup>, В. О. Потапов<sup>E, F</sup>  
 О. В. Пославська<sup>B, C</sup>, І. С. Гарагуля<sup>C</sup>  
 docdhas@gmail.com

## ДОСЛІДЖЕННЯ ІМУНОГІСТОХІМІЧНИХ МАРКЕРІВ ПРИ РЕЦИДИВІ ГІПЕРПЛАЗІЇ ЕНДОМЕТРІУ БЕЗ АТИПІЇ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ ПІСЛЯ ЛІКУВАННЯ ПРОГЕСТІНАМИ

*A – концепція та дизайн дослідження; B – збір та/або збірка даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – критична доопрацювання статті; F – остаточне затвердження статті*

**Анотація.** Висока частота гіперплазії ендометрію, відсутність належної ефективності від гормональної терапії, а також ймовірність їх озлоякисності ставить гіперплазії ендометрію в ряд найбільш актуальних проблем сучасної медицини. Важливе клінічне значення ГЕ полягає в тому, що вони є однією з найчастіших причин маткових кровотеч та госпіталізації жінок до стаціонару. Відомо, що істотна роль у формуванні ГЕ, поряд з гормональними порушеннями, приділяється іншим активаторам проліферативної активності - факторам росту, маркерам проліферації та апоптозу, компонентам екстрацелюлярного матриксу.

Проведено дослідження імуногістохімічних маркерів в тканині ендометрія у жінок репродуктивного віку з ГЕ без атипії у яких після проведеної терапії з використанням прогестинів на протязі 6 місяців в безперервному режимі в дозі 200 мг на добу та була знов діагностована ГЕ без атипії. Для дослідження були обрані такі маркери як: PR, ER, p21, dcl-2, KI-67, eNOS, cycl-D1, BAX, b-catenin, E-cadgerin і Caspasa3, експресію яких досліджували імуногістохімічним методом до початку і після проведеної терапії. Контрольну групу склали жінки з секреторними змінами ендометрію. Дослідження експресії рецепторів до PR, ER, p21, dcl-2, KI-67, eNOS, cycl-D1, BAX, b-catenin, E-cadgerin і Caspasa3 досліджувалися в основній мірі у жінок з неопластичними ураженнями ендометрія (ГЕ з атипією і раком ендометрію) і можуть бути цікавими і більш значущими у жінок

з ГЕ без атипії, для прогнозування ризику прогресування і прогнозування рецидивів.

**Мета.** Метою дослідження стало визначення змін у виявленні імуногістохімічних маркерів в ендометрії при ГЕ без атипії до та після застосування прогестинів, у яких через 6 міс. терапії з застосуванням прогестинів був діагностований рецидив захворювання, для вивчення найбільш прогностичних маркерів щодо прогнозування відповіді на терапію з застосуванням прогестинів.

**Результати.** За результатами гістологічного обстеження виявлено важливі зміни в біомаркерах ендометрія після терапії у жінок з відсутністю ефекту від проведеної терапії. Експресія рецепторів в ендометрії після проведеної терапії показала наступні показники: **ER:** в залозах відбулося зростання на 20% порівняно зі стартовими значеннями та було збільшене на 63,3% порівняно з групою контролю. В стромі зростання на 63,3% порівняно зі стартовими значеннями в стромі. **PgR:** Зниження на 85% порівняно зі стартовими значеннями. Зниження на 85% порівняно з групою контролю. **p21:** Зростання на 114% порівняно зі стартовими значеннями в залозах та зростання на 5% порівняно з значеннями в стромі. Загальне зростання експресії на 29,3% порівняно з групою контролю. **bcl-2:** зменшення на 80% порівняно зі стартовими значеннями в залозах та зменшення на 90% порівняно зі початковими значеннями в стромі. **Ki-67:** зростання на 114% порівняно з початковими значеннями в залозах та експресія більше на 67% порівняно з групою контролю. **eNOS:** зростання на 69% порівняно з початковим рівнем в залозах та зростання на 85% порівняно з початковими значеннями в стромі. **cycl D1:** Зростання на 15% порівняно зі стартовими значеннями як в залозах так і в стромі. **ВАХ:** Зростання на 10% порівняно з початковими значеннями як в залозах так і в стромі. **b-катенін:** залишився стабільним порівняно з початковими значеннями в залозах і стромі. **E-cad:** зростання на 50% порівняно з початковими значенням в залозах, та зростання на 60% порівняно з початковими значеннями в стромі. **Caspasa3:** виявилось зростання на 76% порівняно з початковими значеннями та 80% після терапії в стромі, що може бути пов'язано зі збільшенням процесів апоптозу.

**Висновки.** 1. Різницю між групою НГЕ та контрольною групою секреторного ендометрія в залозистом компоненті продемонстрували маркери ER, PgR, b-catenin, p21, cyclin D1, Ki-67, Caspasa-3, а в стромальному компоненті - ER, PgR, b-catenin (всі  $p < 0,05$ ), що дає підставу використовувати їх в якості основних діагностичних маркерів. 2. Різницю між групою НГЕ після проведеного лікування та контрольною групою секреторного ендометрія в залозистом компоненті продемонстрували маркери ER, b-catenin, p21, cyclin D1, Ki-67, eNOS, а в стромальному компоненті - ER, b-catenin та eNOS, що дає підставу використовувати їх в якості основних діагностичних маркерів. 3. Різницю між групою НГЕ до проведеної терапії та групою та контрольною групою в залозистом компоненті продемонстрували маркери PgR, Ki-67, Caspasa-3 eNOS, а в стромальному компоненті - eNOS, що дає підставу використовувати їх в якості основних діагностичних і прогностичних маркерів. 4. Маркери Vcl-2 та ВАХ не показали статистично достовірної різниці в групах дослідження, що говорить про неможливість використання їх окремо в якості діагностичних або прогностичних маркерів для гіперпластичних процесів ендометрія, а інтерпритацію результатів експресії цих маркерів необхідно враховувати в сукупності з іншими показниками.

**Ключові слова:** ендометрій, рецептори, гіперплазія ендометрія, імуногістохімія, резистентність до прогестерону, рецидив

**Для цитування:** Хасхачих ДА, Потапов ВО, Пославська ОВ, Гарагуля ІС. ДОСЛІДЖЕННЯ ІМУНОГІСТОХІМІЧНИХ МАРКЕРІВ ПРИ РЕЦИДИВІ ГІПЕРПЛАЗІЇ ЕНДОМЕТРІЮ БЕЗ АТИПІЇ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ ПІСЛЯ ЛІКУВАННЯ ПРОГЕСТИНАМИ. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2023;12:3-13. DOI: <https://doi.org/10.26565/2617-409X-2023-12-01>

#### ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ

*Дмитро Хасхачих*, к. мед. н., доцент кафедри акушерства та гінекології Дніпровського державного медичного університету, Дніпровський державний медичний університет, вул. Вернадського, 9, м. Дніпро, Україна, 49044. docdhas@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5097-6667>

*Валентин Потапов*, д-р мед. н., професор, завідувач кафедри акушерства

та гінекології, Дніпровський державний медичний університет, вул. Вернадського, 9, м. Дніпро, Україна, 49044, e-mail: potapov250352@gmail.com, [ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7498-7416](https://orcid.org/0000-0001-7498-7416)

*Олександра Пославська*, д-р мед. н., доцент кафедри патологічної анатомії, судової медицини та патологічної фізіології, Дніпровський державний медичний університет, вул. Вернадського, 9, м. Дніпро, Україна, 49044, e-mail:

[alexandraposlavskaya@gmail.com](mailto:alexandraposlavskaya@gmail.com), [ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3133-8413](https://orcid.org/0000-0002-3133-8413)

*Ірина Гарагуля*, к. мед. н., доцент кафедри акушерства та гінекології, Дніпровський державний медичний університет, вул. Вернадського, 9, м. Дніпро, Україна, 49044, e-mail: nataliyadubenchuk@gmail.com, [ORCID ID: https://orcid.org/0009-0000-0256-7658](https://orcid.org/0009-0000-0256-7658)

Отримано: 11.09.2023 року  
Прийнято до друку: 09.11.2023 року



DOI: <https://doi.org/10.26565/2617-409X-2023-12-02>

УДК: 616.98:578.834]-036.1-06-008.6

*L. D. Todoriko*<sup>ABCDEF</sup>, *O. S. Shevchenko*<sup>BCDE</sup>,  
*O. Ya. Pidverbetskyi*<sup>CD</sup>, *Ya. I. Toderika*<sup>CD</sup>  
[pulmonology@bsmu.edu.ua](mailto:pulmonology@bsmu.edu.ua)

## OPTIONS OF THE COURSE OF POST-COVID SYNDROME DEPENDING ON AGE, GENDER, COMORBIDITY AND SEVERITY OF THE COURSE OF COVID-19

*A – research concept and design; B – collection of data; C – data analysis and interpretation; D – writing the article; E – critical revision of the article; F – final approval of the article*

**ABSTRACT.** Among residents of Chernivtsi region, the main characteristics, frequency and peculiarities of the occurrence of long-term symptomatic and post-COVID-19 syndrome have not been sufficiently elucidated. **The goal** of the study was set: to evaluate the options for the course of the post-covid syndrome depending on age, gender, comorbidity and severity of the course of COVID-19.

**Material and methods.** The following research methods were used: electronic questionnaire, epidemiological, clinical and anamnestic, analytical and statistical methods. The study included 214 adult patients who were infected with the SARS-CoV-2 virus (the diagnosis was confirmed by PCR) and who suffered from COVID-19 of varying degrees of severity and were randomized into two groups: the 1st group (main) included – 112 people (ratio of men/women - 56.4 % (n = 63): 47.5 % (n = 49)), comparative (102 people) – patients with a mild and moderate course of COVID-19 who were consulted and were treated on an outpatient basis (male/female ratio – 45.5 % (n = 46): 54.5 % (n = 56)). Statistical processing of the data obtained during the research was carried out using the IBM SPSS Statistics v26.0 program.

**Results.** It was found that among inpatients there was a significantly significant number of patients older than 60 years old ( $p < 0.001$ ), whereas among outpatients there were significantly more patients aged 18-29, which indicates a connection between the age of the respondents and the need for inpatient treatment presence of COVID-19. In the main group, the following symptoms occurred more frequently ( $p < 0.05$ ): cough OR = 2.023 [CI 1.105-3.703], fever OR = 6.916 [CI 2.061-23.204], difficulty breathing (dyspnea) OR = 4.421 [2.230 -8.764]. In the comparison group, the following prevailed: loss of smell OR = 0.147 [CI 0.077-0.281], fatigue OR = 0.456 [CI 0.226-0.920], increased temperature OR=2.023 [2.061- 23.204]. With a higher frequency, such diseases as: coronary heart disease (OR = 33.088 [CI 9.444-115.930]), arterial hypertension (OR = 13.641 [CI 6.547-28.422]), diabetes (OR = 4.755 [CI 1.915-11.803]), heart failure (OR = 18.504 [CI 8.200-41.752]), obesity (OR = 4.828 [CI 2.433-9.581]).

**Conclusions. 1.** Among the patients who received inpatient treatment, the vast majority were people over 40 years old, younger men (from 40 years old) were more likely than women (over 60). **2.** In persons with a severe course of COVID-19, the frequency of symptoms of shortness of breath, cough, difficulty breathing, chest pain is more likely to be registered, and in outpatients - loss of smell and fatigue. **3.** With a greater frequency, such diseases as: coronary heart disease (37.5 %), arterial hypertension (57.4 %), diabetes (21.3 %), heart failure (54,1 %), obesity (41.1 %). Smoking and alcohol abuse did not show significant reliable differences. **4.** The combination of 3 pathologies (hypertension, heart failure, obesity) was most common - in 11 people (10 %).

**KEYWORDS:** *post-Covid syndrome, COVID-19, comorbidity*

**For citation:** Todoriko LD, Shevchenko OS, Pidverbetskyi OYa, Toderika YaI. OPTIONS OF THE COURSE OF POST-COVID SYNDROME DEPENDING ON AGE, GENDER, COMORBIDITY AND SEVERITY OF THE COURSE OF COVID-19. Actual problems of modern medicine. 2023;12:14-21. DOI: <https://doi.org/10.26565/2617-409X-2023-12-02>

**Information about author**  
*Liliia Todoriko*, Bukovinian State Medical University, Head of the Department of Phthysiology and Pulmonology, Doctor of

Medical Sciences, professor, Chernivtsi, Bohuna str., 18, 58018, 555-380, e-mail: [pulmonology@bsmu.edu.ua](mailto:pulmonology@bsmu.edu.ua), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0117-6513>

*Olga Shevchenko*, Kharkiv National Medical University, Head of the Department of Phthysiology and Pulmonology, Doctor of Medical Sciences, professor, Kharkiv, Nauky

Avenue, 4, 61022, 621-170, e-mail: kaf.2med.ftiziatrii@knmu.edu.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5476-3981>  
*Pidverbetskyi Oleh*, Bukovinian State Medical University, Assistant of the Department,

Chernivtsi, Bohuna str., 18, 58018, 555-380, e-mail: pulmonology@bsmu.edu.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4867-8385>  
*Yana Toderika*, Bukovinian State Medical University, Assistant of the Department,

Chernivtsi, Bohuna str., 18, 58018, 555-380, e-mail: pulmonology@bsmu.edu.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4124-2914>

## Introduction

Currently, many studies have been conducted on the pathogenesis of coronavirus infection caused by SARS-CoV 2 [1, 2]. Today, scientists all over the world are working hard to create high-quality medicines for COVID-19, in particular, they are conducting research in such areas as preventing the penetration of SARS-CoV 2 into the cell, disrupting the replication processes of the virus, suppressing the activity of an excessive systemic inflammatory reaction, using the blood plasma of patients who have recovered, vaccination, etc. [3, 4].

At the beginning of the COVID-19 pandemic, all attention was focused on the clinical manifestations of the acute course of the viral disease caused by SARS-CoV-2 [5]. However, it was soon discovered that after experiencing a coronavirus infection, patients continue to suffer from life-threatening symptoms associated with having experienced COVID-19 [4, 6, 7].

However, to date, due to various circumstances, no large-scale observational studies have been carried out in full, and clinicians can only obtain information from reports on cases of post-covid complications or small-scale personal observations [4, 8]. Therefore, despite the huge number of scientific publications, a clear picture of the distant consequences of COVID-19 remains insufficiently clarified.

An analysis of numerous published studies showed that the active phase of the coronavirus disease lasts up to 14 days in most patients. A more severe form of the disease, which requires hospitalization and intensive therapy, can last up to 3-6 weeks. Many people, even after recovery, continue to experience individual symptoms that last from a month to six months. To define this situation, a new term appeared, which quickly made it into the top news headlines - "post-covid syndrome" [9].

- It was practically the first to be used in Great Britain, where the National Institute for Health Care (NICE) proposed a sequential grading of post-covid syndrome (PSS). According to the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) of Great Britain, the guideline "Treatment of long-term effects of COVID-19" (NG188) uses the following clinical definitions for primary disease and persistent COVID-19 depending on when they

occurred and during which they are stored:

- acute COVID-19 – signs and symptoms of COVID-19 are determined within 4 weeks;
- symptomatic COVID-19 that persists – signs and symptoms of COVID-19 persist from week 4 to week 12.
- "post-covid syndrome – signs and symptoms occurring during or after infection with COVID-19 persist for more than 12 weeks and are not explained by another alternative diagnosis. Usually, this is a group of symptoms that often repeat, can vary, change over time and affect any of the body's systems [10]. Post-covid syndrome can be observed from 2 to 6 months, and the possibility of an alternative underlying disease is also periodically evaluated [11].

Thus, the post-COVID syndrome is a multisystem syndrome characterized by a long course and can occur even after a relatively mild course of the acute period of COVID-19.

Currently, there are several variations of the definitions of this condition, which are worth mentioning, since they are quite often found in scientific publications. The Infectious Diseases Society of America (IDSA) distinguishes between "prolonged COVID", "post-COVID syndrome" and "post-acute COVID-19 syndrome". Harvard Medical School uses the definition of "long haulers." Post-COVID long-hauler («truck driver») – any person diagnosed with COVID-19, caused by SARS-CoV 2, who has not returned to their normal level of health and functioning 6 months after the illness. The term "chronic" or "long-term" course of an infectious disease implies long-term persistence of the pathogen [4].

Long-COVID – multisystem multiorgan disease: scientists identify more than 200 post-covid symptoms in 10 organ systems. Long-COVID-19 masks have a single multifactorial pathogenesis of complications:

- pathophysiological syndromes: endotheliitis, systemic inflammation and damage to the nervous system, damage to the respiratory system (pulmonitis) and pronounced asthenic syndrome [2, 6, 12].

Admittedly, we still don't know why most of the symptoms of post-covid syndrome develop. Actually, this causes serious difficulties in the

treatment of this condition. At the same time, observations indicate that most complaints and symptoms can pass on their own after a certain period of time.

However, an analysis of available scientific sources has shown that the consequences of transferred COVID-19 depend on the prevalence and severity of viral lesions in different cell types and organ systems [7, 13, 14].

In connection with the above, as well as the fact that the main characteristics, frequency and peculiarities of the occurrence of long-term symptomatic and post-COVID-19 syndrome among the residents of Chernivtsi region have not been sufficiently clarified, **we set the goal of the study:** evaluate options for the course of the post-Covid syndrome depending on the age, gender, comorbidity and severity of the course of COVID-19.

#### Material and methods

Our study used the NICE definition for post-covid syndrome [9], as one of the most frequently used definitions in the literature. The following research methods were used: electronic questionnaire, epidemiological, clinical and anamnestic, analytical and statistical methods.

Statistical processing of the data obtained during the research was carried out using the IBM SPSS Statistics v26.0 program. To assess the reliability of the difference between statistical data presented in percentages (nominal data), the Pearson's Chi-square test was used, and in the case when the number of measurements was less than 5, the Fisher's exact method was used. Values of  $p < 0.05$  were considered reliable. In the process of statistical processing of the research results, the type of data distribution, the probability of the obtained results and other types of analyzes were determined. For the data corresponding to the normal distribution, the arithmetic mean of the sample ( $M$ ), the value of the standard deviation ( $s$ ) and the standard error ( $m$ ), the maximum and minimum values were determined. Student's test ( $t$ ) was used to compare the data of two groups with a normal distribution. A difference of  $p < 0.05$  was considered significant. The assessment of the degree of influence of factor characteristics was carried out using the ratio of odds (OR) with the determination of a confidence interval of 95 % in order to assess the possibility of further use of the obtained results in the general population.

We conducted a cross-sectional observational study of long-term symptomatic COVID-19 and post-covid syndromes in residents of Bukovyna with a confirmed diagnosis of COVID-19 using a survey methodology and included patients who were ill with acute COVID-19 during the second and third waves of the pandemic.

At each of the stages, the survey was conducted in two ways: online - based on the results of consulted patients through the BSMU system. Heli (medical consultation center of the Bukovyna State Medical University) and through physical examination during direct contact with patients during face-to-face appointments at the clinical base of the department of phthisiology and pulmonology of the BSMU (KNP "Chernivetsk Regional Antituberculosis Dispensary"). No personal data was used during the survey, the survey was voluntary, open, and no remuneration was offered for participation in the survey. The obtained data were automatically (in the case of an online survey) and manually (in the case of a physical survey) entered into Excel tables and protected by a password.

Based on literature data, regarding the most frequent manifestations of long-term symptomatic COVID-19 and post-covid syndromes, we included in the questionnaire grouped questions about demographic information, the presence of comorbid conditions and laboratory confirmation of a case of COVID-19, a list of respiratory, digestive, and nervous symptoms (neurological symptoms and psychological manifestations), musculoskeletal system and dermatological manifestations. In addition to the questionnaire, a standardized scale "POST-COVID-19 FUNCTIONAL STATUS SCALE (PCFS)" was added in order to assess in more detail the degree of reduction in patients' working capacity [5, 15].

In total, 214 adult patients infected with the SARS-CoV-2 virus (diagnosis confirmed by PCR) and suffering from COVID-19 of varying degrees of severity were included in the study, who were randomized into two groups: 1st group (main) included - 112 people; 2nd group (control) - 102 people. The study period lasted from February 2021 to February 2022.

Criteria for inclusion in the study: persons, residents of Bukovyna, who have reached the age of 18 and older, who had preserved post-covid

symptoms after a laboratory-confirmed case of COVID-19.

Exclusion criteria from the study: laboratory-unconfirmed case of COVID-19; a laboratory-confirmed case of COVID-19, but without existing post-covid symptoms; persons younger than 18 years.

### Results

During the research, the respondents were divided into two groups: the main one - patients with a severe course of COVID-19, who were consulted after the inpatient stage of the acute course of the coronavirus infection (n=112 (male/female ratio -

56.4% (n=63)): 47.5% (n=49)), comparative - patients with a mild and moderate course of COVID-19 who were consulted and treated on an outpatient basis (n=102 (male/female ratio - 45.5% (n=46): 54.5% (n=56)).

It was found that among inpatients there was a significantly significant number of patients older than 60 years old ( $p < 0.001$ ), whereas among outpatients there were significantly more patients aged 18-29, which indicates a connection between the age of the respondents and the need for inpatient treatment presence of COVID-19, (table 1).

Table 1. Distribution of patients depending on the treatment option for COVID-19 by age

Age	Stationary (n=112)	Outpatient (n=102)	P
	%	%	
18-29	3,3	41,3	<0,001
30-39	6,6	28,7	<0,001
40-49	32,8	19,2	0,030
50-59	27,9	10,8	<0,001
Older than 60	29,5	0	<0,001

For the purpose of a more detailed analysis, a division into age categories was also carried out depending on the gender of the respondents. It was established that in the group of outpatient respondents there was a significantly higher percentage of women aged 18-29 years and men in the age subgroup 30-39 years compared to the group

of inpatients ( $p < 0.05$ ) (Table 2). In the group of inpatients, there was a significantly higher percentage of women over 60 years of age, and the number of male respondents in the age subgroup of 40-49 years old significantly prevailed ( $p < 0.05$ ) (Table 2).

Table 2. Age categories of patients depending on the gender of the respondents (%)

Age	Stationary women (n=27, %)	Outpatient women (n=88, %)	P	Stationary, men (n=27, %)	Outpatient, men	P
18-29	3,5	48,3	<0,001	3,1	31,6	0,002
30-39	10,3	24,2	0,111	3,1	34,2	<0,001
40-49	20,7	18,7	0,811	43,8	21	0,017
50-59	20,7	8,8	0,083	34,4	13,2	0,011
Older than, 60	44,8	0	<0,001	15,6	0	<0,001

Evaluating the symptoms of acute COVID-19 (see Table 3), we established the dependence of the growth of COVID-19 on the course of the acute disease of COVID-19 and found out that in the main group (inpatient) the following symptoms occurred more frequently ( $p < 0.05$ ): cough OR = 2.023 [CI 1.105-3.703], fever OR = 6.916 [CI 2.061-23.204], difficulty breathing (shortness of

breath) OR = 4.421 [2.230-8.764]. In the comparison group (ambulatory), the following prevailed: loss of smell OR = 0.147 [CI 0.077-0.281], fatigue OR = 0.456 [CI 0.226-0.920], increased temperature OR = 2.023 [2.061-23.204]. It can also be observed that symptoms such as sore throat, headache, and muscle pain are almost equally common in the main and comparative groups ( $p > 0.05$ ).

Table 3. Evaluation of symptoms during the acute phase of the disease of COVID-19 (%)

№	Feature	Stationary (n=112)	Outpatient (n=102)	OR	CI
	Indicators	%	%		
1	Cough *	63,9	46,7	2.023	1.105-3.703
2	Increase in temperature *	95,1	73,7	6.916	2.061-23.204
3	Difficulty breathing*	78,7	45,5	4.421	2.230-8.764
4	Pain in the throat *	21,3	25,7	0.781	0.386-1.579
5	Headache *	44,3	43,1	1.048	0.580-1.892
6	Pain in the muscles*	45,9	49,1	0.880	0.489-1.583
7	Anosmia *	31,1	75,4	0.147	0.077-0.281
8	Fatigue *	72,1	85	0.456	0.226-0.920
9	Diarrhea *	1,6	10,2	0.147	0.019-1.130
10	Sweating *	27,9	32,9	0.787	0.412-1.501
11	Chills *	27,9	22,2	1.357	0.696-2.648

Note: \*  $p < 0,05$ ; #  $p > 0,05$

We evaluated the dependence of the manifestations of long-term symptomatic COVID-19 and post-covid syndromes on comorbid pathology (see Table 3). It was investigated that in the main group there is a higher probability of combination with comorbid pathology than in the comparison group (ambulatory patients). With a higher

frequency, such diseases as: coronary heart disease (OR = 33.088 [CI 9.444-115.930]), arterial hypertension (OR = 13.641 [CI 6.547- 28.422]), diabetes (OR = 4.755 [CI 1.915-11.803]), heart failure (OR = 18.504 [CI 8.200-41.752]), obesity (OR = 4.828 [CI 2.433-9.581]). Smoking and alcohol abuse did not show significant reliable differences.

Table 4. Assessment of the course of post-covid syndrome depending on comorbid pathology

№	Feature	Stationary (n=112)	Outpatient (n=102)	OR	CI
	Indicators	%	%		
1	Bronchial asthma	13,1	4,2	3.450	1.194-9.967
2	Coronary heart disease	37,7	1,8	33.088	9.444-115.93
3	Arterial hypertension	57,4	9	13.641	6.547-28.422
4	Diabetes	21,3	5,4	4.755	1.915-11.803
5	Heart failure	54,1	6	18.504	8.200-41.752
6	Overweight	41	12,6	4.828	2.433-9.581
7	Smoking	31,1	25,7	1.305	0.686-2.482
8	Alcohol abuse	1,6	1,2	1.375	0.122-15.442

In the course of the study, 49 people with a combination of comorbid pathology were also selected and the indicators were evaluated using Euler's circles. It is shown that the combination of all 5 diseases was present in the 1st person. A combination of 4 different pathologies in 6 people, 3 - in 9 people, 2 - in 21 people, one separate pathology - in 12 people. It is also worth noting that the combination of 3 pathologies (hypertension, heart failure, obesity) was most often encountered - the number of persons was 11.

Thus, prolonged symptomatic COVID-19 and post-covid syndrome is increasingly recognized as a new clinical manifestation in the context of SARS-CoV-2 disease. The pathogenesis of this syndrome is multicomponent, more than one mechanism may be involved in the formation of some clinical manifestations. Long-term inflammation plays a key role in the pathogenesis of post-covid syndrome and may be the driving force behind the appearance of distant consequences of the disease [3, 16].

Therefore, the experienced acute disease of COVID-19 often does not mean a full recovery and causes many remote consequences from various body systems. Taking into account the multifactorial pathogenetic features of the infection caused by SARS-CoV 2 (inflammation,

dysfunction of the nervous system, endothelial damage, thromboembolism), after the transfer of the acute phase of COVID-19, it is necessary to conduct further monitoring of the condition of patients in order to find out the prevalence and level of morbidity, clinical spectrum, consequences and the subsequent prognosis of the post-COVID syndrome.

#### Conclusions

- Among the patients who received inpatient treatment, the vast majority were people over 40 years of age, younger men (from 40 years old) clearly prevailed, as opposed to women (over 60).
- In persons with a severe course of COVID-19, the frequency of symptoms of shortness of breath, cough, difficulty breathing, chest pain is more likely to be recorded, and in ambulatory patients - loss of smell and fatigue.
- With greater frequency in persons treated inpatient, such diseases as: coronary heart disease (37.5 %), arterial hypertension (57.4 %), diabetes (21.3 %), heart failure (54.1 %), obesity (41.1 %). Smoking and alcohol abuse did not show significant reliable differences.
- The combination of 3 pathologies (hypertension, heart failure, obesity) was most common - in 11 people (10 %).

## References

1. Protsyuk RG, Vlasova-Protsyuk GJ, Galan IO. COVID-19: prevention of infection and spread. Tuberculosis Lung disease HIV-infection. 2022;4(51):30-5. DOI: <https://doi.org/10.30978/TB2022-4-30> [in Ukrainian].
2. Pavli A, Theodoridou M, Maltezou HC. Post-COVID syndrome: Incidence, clinical spectrum, and challenges for primary healthcare professionals. Arch Med Res. 2021; 52(6):575-81. doi: [10.1016/j.arcmed.2021.03.010](https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2021.03.010).
3. Todoriko LD, Feshchenko YuI, Semianiv IO, Kuzhko MM, Shevchenko OS, Lyubevich RL. Peculiarities of the pathogenesis of coronavirus infection and prognosis regarding the pathomorphosis of pulmonary tuberculosis in the conditions of the COVID-19 pandemic. Ukr Pulmonol Journal. 2022;(2-3):12-22. DOI: [10.31215/2306-4927-2022-30-2-12-22](https://doi.org/10.31215/2306-4927-2022-30-2-12-22) [in Ukrainian].
4. Moreno-Pérez O, Merino E, Leon-Ramirez JM, Prunier L, Cavelier G, Thill MP, et al. COVID19-ALC research Post-acute COVID-19 Syndrome. Incidence and risk factors: A Mediterranean cohort study. J Infect. 2021 Mar;82(3):378-83. doi: [10.1016/j.jinf.2021.01.004](https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.01.004)
5. Klok FA, Boon GJAM, Barco S, Endres M, Geelhoed JJM, Knauss S, et al. The Post-COVID-19 Functional Status (PCFS) Scale: a tool to measure functional status over time after COVID-19. Eur Respir J. 2020 Jul; 56(1): 2001494. <https://doi.org/10.1183/13993003.01494-2020>.
6. Holubovska OA. Postkovidnyi syndrom: patohenez ta osnovni napryamy rehabilitatsiyi. Medychna hazeta "Zdorovya Ukrainy". 2021; 2(495) [in Ukrainian].
7. Shevchenko OS, Todoriko LD, Petrenko VI, Kiba VP, Pohorielova OO. COVID-19 and mental disorders: mechanisms of development and possibility of detection: a review. Tuberculosis Lung disease HIV-infection. 2021;2(45):52-9. URI: <http://dspace.bsmu.edu.ua:8080/xmlui/handle/123456789/17875> [in Ukrainian]
8. Todoriko LD, Ostrovskiy MM, Semianiv IO, Shevchenko OS. Features of tuberculosis in a COVID-19 pandemic. Tuberculosis Lung disease HIV-infection. 2020;4(43):52-63. DOI: <https://doi.org/10.30978/TB2020-4-52> [in Ukrainian]
9. Komaroff A. The tragedy of the post-COVID “long haulers”. <https://www.health.harvard.edu/blog/the-tragedy-of-the-post-covid-longhaulers-2020101521173>
10. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Tejasav S, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. Nat Med. 2020; 26:1017–32. doi: [10.1038/s41591-020-0968-3](https://doi.org/10.1038/s41591-020-0968-3).
11. Covid-19-Long-Term-Health-Effects. [(accessed on 7 May 2021)]; Available online: <https://www.gov.uk/government/publications/covid-19-long-term-health-effects/covid-19-long-term-health-effects>
12. Shah W, Hillman T, Playford ED, Hishmeh L. Managing the long term effects of COVID-19: summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline. Brit Med J. 2021; 372: n136. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.n136>
13. Carfi A, Bernabei R, Landi F. “Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19”. JAMA. 2020; 324(6):603-5. doi: [10.1001/jama.2020.12603](https://doi.org/10.1001/jama.2020.12603)
14. Cheung KS, Hung IFN, Chan PY, Lung KC, Tso E, Liu R, et al. Gastrointestinal manifestations of SARS-CoV-2 infection and virus load in fecal samples from a Hong Kong cohort: systematic review and meta-analysis. Gastroenterology. 2020 Jul; 159(1): 81–95. doi: [10.1053/j.gastro.2020.03.065](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.03.065).
15. Eysenbach G. Improving the Quality of Web Surveys: The Checklist for Reporting Results of Internet E-Surveys (CHERRIES). J Med Internet Res. 2012;14(1):e8. doi: [10.2196/jmir.2042](https://doi.org/10.2196/jmir.2042)
16. Velavan T, Meyer C. The COVID-19 epidemic. Trop Med Int Health. 2020;25(3):278-80. doi: [10.1111/tmi.13383](https://doi.org/10.1111/tmi.13383)

Отримано: 01.09.2023 року  
Прийнято до друку: 15.10.2023 року

Л. Д. Тодоріко <sup>ABCDEF</sup>, О. С. Шевченко <sup>BCDE</sup>,  
О. Я. Підвербецький <sup>CD</sup>, Я. І. Тодеріка <sup>CD</sup>  
[pulmonology@bsmu.edu.ua](mailto:pulmonology@bsmu.edu.ua)

## ВАРІАНТИ ПЕРЕБІГУ ПОСТКОВІДНОГО СИНДРОМУ ЗАЛЕЖНО ВІД ВІКУ, СТАТІ, КОМОРБІДНОСТІ ТА ВАЖКОСТІ ПЕРЕБІГУ COVID-19

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

**АНОТАЦІЯ.** Серед мешканців Чернівецької області недостатньо з’ясовані основні характеристики, частота та особливості виникнення тривалого симптомного перебігу та постковідного синдрому.

**Мета дослідження:** оцінити варіанти перебігу постковідного синдрому залежно від віку, статі, супутньої патології та тяжкості перебігу COVID-19.

**Матеріал і методи.** Використовували такі методи дослідження: електронне анкетування, епідеміологічний, клініко-анамнестичний, аналітичний та статистичний методи. У дослідженні взяли

участь 214 дорослих пацієнтів, які були інфіковані вірусом SARS-CoV-2 (діагноз підтверджено за допомогою ПЛР) і хворіли на COVID-19 різного ступеня тяжкості та були рандомізовані на дві групи: 1-ша група (основна) включала 112 осіб (співвідношення чоловіки/жінки - 56,4 % (n=63): 47,5 % (n=49)), група порівняння включала 102 особи – пацієнти з легким та середньотяжким перебігом COVID-19, які отримували лікувалися амбулаторно (співвідношення чоловіки/жінки – 45,5 % (n=46): 54,5 % (n=56)). Статистичну обробку даних, отриманих під час дослідження, проводили за допомогою програми IBM SPSS Statistics v26.0.

**Результати.** Встановлено, що серед стаціонарних пацієнтів достовірно вищою була кількість осіб старше 60 років ( $p < 0,001$ ), тоді як серед амбулаторних – достовірно більше осіб віком 18-29 років, що свідчить про зв'язок віку респондентів із потребами в стаціонарному лікуванні з приводу COVID-19. В основній групі частіше ( $p < 0,05$ ) виникали такі симптоми: кашель OR = 2,023 [CI 1,105-3,703], лихоманка OR = 6,916 [CI 2,061-23,204], утруднене дихання (диспное) OR = 4,421 [CI 2,230 - 8,764]. У групі порівняння переважали: втрата нюху OR = 0,147 [CI 0,077-0,281], втомлюваність OR = 0,456 [CI 0,226-0,920], підвищення температури OR=2,023 [CI 2,061-23,204]. З більшою частотою спостерігаються такі захворювання як: ішемічна хвороба серця (OR = 33,088 [CI 9,444-115,930]), артеріальна гіпертензія (OR = 13,641 [CI 6,547-28,422]), цукровий діабет (OR = 4,755 [CI 1,915-11,803]), серцева недостатність (OR = 18,504 [CI 8,200-41,752]), ожиріння (OR = 4,828 [CI 2,433-9,581]).

**Висновки.** 1. Серед хворих, які перебували на стаціонарному лікуванні, переважну більшість становили люди старші 40 років, частіше зустрічалися чоловіки молодшого віку (від 40 років), ніж жінки (старше 60). 2. В осіб із тяжким перебігом COVID-19 частіше реєструється поява таких симптомів як задуха, кашель, утруднене дихання, біль в грудній клітці, а в амбулаторних пацієнтів – втрата нюху та втома. 3. З більшою частотою зустрічались такі захворювання як: ішемічна хвороба серця (37,5%), артеріальна гіпертензія (57,4%), цукровий діабет (21,3%), серцева недостатність (54,1%), ожиріння (41,1%). Куріння та зловживання алкоголем не мали суттєвих достовірних відмінностей. 4. Найчастіше зустрічалось поєднання 3 патологій (гіпертонічна хвороба, серцева недостатність, ожиріння) – у 11 осіб (10%).

**Ключові слова:** пост-ковідний синдром, КОВІД-19, коморбідність

**Для цитування:** Тодоріко ЛД, Шевченко ОС, Підвербецький ОЯ, Тодеріка ЯІ. OPTIONS OF THE COURSE OF POST-COVID SYNDROME DEPENDING ON AGE, GENDER, COMORBIDITY AND SEVERITY OF THE COURSE OF COVID-19. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2023;12:14-21. DOI: <https://doi.org/10.26565/2617-409X-2023-12-02>

#### Інформація про авторів

*Лілія Тодоріко*, д. мед. н., професор, завідувачка кафедри фтизіатрії та пульмонології, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, вул. І. Богуна, 18, 58018, 555-380, e-mail: [pulmonology@bsmu.edu.ua](mailto:pulmonology@bsmu.edu.ua), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0117-6513>

*Ольга Шевченко*, д. мед. н., професор, завідувачка кафедри

фтизіатрії і пульмонології, Харківський національний медичний університет, м. Харків, Проспект Науки, 4, 61022, 621-170, e-mail: [kaf.2med.ftiziatrii@knmu.edu.ua](mailto:kaf.2med.ftiziatrii@knmu.edu.ua), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5476-3981>

*Олег Підвербецький*, асистент кафедри фтизіатрії та пульмонології, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, вул. І. Богуна,

18, 58018, 555-380, e-mail: [pulmonology@bsmu.edu.ua](mailto:pulmonology@bsmu.edu.ua), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4867-8385>

*Яна Тодеріка*, асистентка кафедри фтизіатрії та пульмонології, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, вул. І. Богуна, 18, 58018, 555-380, e-mail: [pulmonology@bsmu.edu.ua](mailto:pulmonology@bsmu.edu.ua), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4124-2914>

Received: 01.09.2023  
Accepted: 05.10.2023

**Conflicts of interest:** author has no conflict of interest to declare.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.



DOI: <https://doi.org/10.26565/2617-409X-2023-12-03>  
 УДК616.72-002-021.633:[579.61:616.31/.32-008.9]

**О. І. Голуб**<sup>A, C, B, E</sup>, **Т. І. Лядова**<sup>A, C, D</sup>, **О. В. Волобуєва**<sup>A, C, D</sup>, **В. Г. Чернуський**<sup>A, C, D</sup>,  
**М. М. Попов**<sup>A, C, D</sup>, **Г. В. Лєтяго**<sup>C, B, E</sup>, **К. В. Павлікова**<sup>B, E</sup>  
 chernusky@karazin.ua

## РОЛЬ ПАТОГЕННОЇ ТА УМОВНОПАТОГЕННОЇ МІКРОФЛОРИ, ЩО ЛОКАЛІЗУЄТЬСЯ В РОТОГЛОТЦІ В ЕТІОПАТОГЕНЕЗІ ВТОРИННОГО ОСТЕОАРТРОЗУ

*A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті*

**АНОТАЦІЯ.** Велику увагу до проблеми вторинного остеоартрозу викликаних різними мікроорганізмами та грибами роду *S. albicans*, пов'язані зі значним зростанням та поширеністю їх у всьому світі серед населення різних вікових груп, високою тимчасовою та стійкою непрацездатністю. Одночасно проблема імунопатології у патогенезі вторинного остеоартрозу активно вивчається. Розвинений імунопатологічний процес ідукований патогенною та умовнопатогенною мікрофлорою в суглобовому хрящі та синовіальній оболонці є основним у дегенеративному руйнуванні суглобового хряща.

**Мета.** визначити роль патогенної та умовнопатогенної мікрофлори, що локалізується у ротоглотці в етіопатогенезі вторинного остеоартрозу.

**Матеріали та методи дослідження.** Обстежено 65 пацієнтів віком від 19 до 45 років, які перебували на стаціонарному лікуванні в Artz Clinic місто Харків з приводу вторинного остеоартрозу колінного суглоба. Діагноз встановлювали згідно з Міжнародною класифікацією хвороб 10-го перегляду (МКБ-10) – M18.1. Для проведення дослідження відбиралися пацієнти, які мають в анамнезі високу частоту супутніх патологій ротоглотки: хронічний тонзиліт – 48 (73,8%), ангіни – 32 (49,2%), фарингіти – 34 (52,3%), гайморити – 13 (20 %), отити – 9 (13,8%) етіологію яких визначають грампозитивні та грамнегативні мікроорганізми. У всіх хворих проводили мікробіологічне дослідження мазків із зіву, а у 24 хворих проводили мікробіологічне дослідження синовіальної рідини, яку брали на дослідження до проведення внутрішньосуглобової терапії. Отримані дані статистично обробили шляхом вираховування середньої арифметичної та її похибки.

**Результати.** Представлені сучасні уявлення про вторинний остеоартроз викликаний етіологічно значущою макрофлорою, що персистує в ротоглотці і в результаті органотропності через включення в свою структуру мімікуючих антигенів суглобового хряща відіграє провідну роль у деградації суглобового хряща та суглобової сумки, переводячи патологічний процес на аутоімунну основу. Такий підхід дозволяє розробити ранню імунодіагностику, прогноз захворювання та проведення імунокорегуючої терапії.

**Висновки.** Патогенна та умовнопатогенна мікрофлора персистуюча в ротоглотці характеризується органотропністю (спільністю ліпополісахаридів та глікопродів) ідентичний у збудника до клітинно-тканинних структур суглобового хряща та синовіальної оболонки і через мімікуючі антигени модулює імунну відповідь.

**Ключові слова:** вторинний остеоартроз, грампозитивна та грамнегативна мікрофлора ротоглотки, перекреснореагуючі реакції, мімікуючі антигени, мураїнова мережа

Для цитування: Голуб ОІ, Лядова ТІ, Волобуєва ОВ, Чернуський ВГ, Попов ММ, Лєтяго ГВ, Павлікова КВ. РОЛЬ ПАТОГЕННОЇ ТА УМОВНОПАТОГЕННОЇ МІКРОФЛОРИ, ЩО ЛОКАЛІЗУЄТЬСЯ В РОТОГЛОТЦІ В ЕТІОПАТОГЕНЕЗІ ВТОРИННОГО ОСТЕОАРТРОЗУ. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2023;12:22-28. DOI: <https://doi.org/10.26565/2617-409X-2023-12-03>

### ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ

*Олексій Ієорович Голуб*, аспірант кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології, медичний факультет, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61022 o.golub.med@gmail.com <https://orcid.org/0009-0000-6239-7902>.

*Тетяна Іванівна Лядова*, д. мед. н., професор, декан медичного факультету, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61022, e-mail: t.lyadova@karazin.ua, ORSID ID <https://orcid.org/0000-0002-5892-2599>.

*Ольга Вікторівна Волобуєва*, к. мед. н., доцент, завідувач кафедри

інфекційних хвороб та клінічної імунології, медичний факультет, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61022, e-mail: o.volobueva@karazin.ua, ORSID ID <https://orcid.org/0000-0002-5569-1748>.

*В'ячеслав Григорович Чернуський*, д. м. н., професор, професор кафедри

інфекційних хвороб та клінічної імунології, медичний факультет, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61022, e-mail: chernusky@karazin.ua, ORSID ID <https://orcid.org/0000-0001-5657-9486>.

*Микола Миколайович Попов*, д. мед. н., професор, професор кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології, медичний факультет, Харківський національний

університет імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61022, e-mail : mykola.m.popov@karazin.ua, ORSID ID <https://orcid.org/0000-0002-5759-9654>.

*Ганна Володимирівна Летьго*, к. мед. н., доцент, доцент кафедри педіатрії, медичний факультет, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61022, e-mail: letyago@karazin.ua,

ORSID ID <https://orcid.org/0000-0002-6327-1321>.

*Ксенія Вячеславівна Павлікова*, к. мед. н., асистент кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології, медичний факультет, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61022, e-mail: k.pavlikova@karazin.ua, ORSID ID <https://orcid.org/0000-0002-1228-4915>.

## Вступ

Велику увагу до проблеми вторинного остеоартрозу (ОА), викликаних різними мікроорганізмами та грибами роду *C. albicans*, приділяють у зв'язку зі значним зростанням та поширеністю ОА у всьому світі серед населення різних вікових груп, високою тимчасовою та стійкою непрацездатністю. Найбільш висока частота ОА характерна для колінного, кульшового, ліктьового суглобів. Захворюваність на ОА в Україні становить 497,1, поширеність – 2200,6 на 10 тисяч населення.

За вторинного ОА, при якому чітко простежується зв'язок розвитку суглобового ураження з певним інфекційним початком (мікроорганізми, віруси, гриби та ін.), суглобовий синдром у вигляді артралгії або перехідного артрити (поліартрити) може по суті супроводжувати будь-яке інфекційне захворювання, особливо в гострому лихоманковому періоді.

У разі ураження суглобів постає як вторинний, додатковий ознака загального захворювання, з приводу якого хворий лікується в інфекційному стаціонарі.

Говорячи ж про вторинний остеоартроз, пов'язаний з етіологічною роллю мікроорганізмів як основного тригенного фактору у поразці суглобів, тоді суглобна симптоматика є самостійним процесом. У таких випадках вхідними воротами найчастіше виступають грампозитивні та грамнегативні мікроорганізми, що колонізуються в ротоглотці, а також кишечнику і сечостатевої системі [1].

Ураження суглобів, обумовлене прямим попаданням мікроорганізмів з будь-яких первинних вогнищ, при відкритій травмі суглоба або гематогенним та лімфогенним шляхом. Етіологічними факторами можуть бути різноманітні мікроби, але на першому місці стоять стафілококова (*Staphylococcus*

*epidermidis et aureus*), стрептококова (гемолітичний стрептокок групи А, зелений стрептокок) інфекція та грамнегативні мікроби (*Escherichia colise Proteus; Ilei, Aeromonas hydrophila*).

Результати численних клінічних експериментальних та лабораторних досліджень показують, що етіологічна структура ротоглотки представлена моно- так і поліфлорою за участю патогенних, опортуністичних та сапрофітних мікроорганізмів, у тому числі аеробів, факультативних та облігатних анаеробів серед бактерій, а також різними вірусами. Така різноманітна етіологічна структура виводить захворювання ротоглотки (фарингіт, тонзиліт, ларингіт та ін.) в розряд інфекційно-алергічних захворювань характеризуючи їх як дисбіотичний процес з боку мікропейзажу ротоглотки з формуванням імунодефіцитного та алергічного стану, системного та місцевого впливу біологічної природи [2].

При цьому в ряді повідомлень доводиться, що мікроорганізми, що етіологічно беруть участь у розвитку патології ротоглотки, мають «особливу» вірулетність, включаючи органотропність збудника, що характеризується спільністю антигенних структур (ліпополісахаридів і глікопротеїдів) однотипних до клітиннотканинних структур хрящів та оболонки суглобів. Цей патогенний тропізм обумовлений за рахунок придбання антигенів мімікрії.

Особливості етіологічної структури ротоглотки та суглобів, біологічних та патогенних властивостей потенційних збудників, призводить до виснаження факторів неспецифічної резистентності, розвитку імунодефіцитного стану в системах імунологічного захисту ротоглоткового кільця та суглоба. Розвиток імунодефіцитного стану в значному відсотку випадків призводить до

хронізації процесу і на ранніх стадіях ОА на тлі впливу патогенної та умовнопатогенної флори протікає без або малосимптомно, що створює умови для подальшого прогресування патологічного процесу на клітиннотканинних структурах кісток, а також труднощі для ранньої діагностики. Прогресування патологічного процесу в суглобах призводить до заміщення клітинно-тканинних структур суглоба сполучною тканиною та їх руйнування.

При цьому, пусковим фактором у розвитку вторинного ОА виступають патогенні та умовнопатогенні мікроорганізми, особливістю яких є знижений потенціал гнійності, що характеризується нівелюванням антигенного стимулу, що йде з-під адекватного імунологічного контролю через вміст у своїй структурі мімікуючих антигенів. Останнє визначає розвиток у суглобах хронічного продуктивного запалення, що характеризується повільним замісним розростанням сполучної тканини за рахунок клітинно-волосистої трансформації фібробластів з утворенням мікроосередків некрозу [3].

Одночасно секвестровані антигени в осередках мікронекрозу і мімікуючі антигени мікроорганізмів, що утворилися при деструкції клітинно-тканинних структур синовіальної вистилки, суглобового хряща, індукують імунопатологічний процес, та переводу його на аутоімунний процес. В умовах накопичення значної кількості аутоантитіл з низьким афінитетом та координаційних розладів у системі клітинного імунітету закономірно призводить до зриву імунологічного контролю в системі структур суглобів та прогресуванню аутоімунного компонента при вторинному остеоартрозі ініційованого патогенною та умовнопатогенною мікрофлорою.

**Мета роботи** – визначити роль патогенної та умовнопатогенної мікрофлори, що локалізується у ротоглотці в етіопатогенезі вторинного остеоартрозу.

#### **Матеріал та методи**

Нами проведено обстеження 65 пацієнтів віком від 19 до 45 років, які перебували на стаціонарному лікуванні в Artz Clinic (м. Харків) з приводу вторинного ОА колінного суглоба. Діагноз встановлювали згідно з Міжнародною класифікацією хвороб 10-го перегляду (МКБ-10) – M18.1. Для проведення дослідження відбиралися пацієнти, які мають в анамнезі супутню патологію ротоглотки: хронічний

тонзиліт – 48 (73,8%), ангіни – 32 (49,2%), фарингіти – 34 (52,3%), гайморити – 13 (20) %, отити – 9 (13,8%), етіологію яких визначають грампозитивні та грамнегативні мікроорганізми.

У всіх хворих проводили мікробіологічне дослідження мазків із зівя, а у 24 хворих проводили мікробіологічне дослідження синовіальної рідини, яку брали на дослідження до проведення внутрішньосуглобової терапії. Збір синовіальної рідини проводили у спеціалізованому приміщенні з дотриманням правил асептики та антисептики без попередньої місцевої анестезії, оскільки новокаїн руйнує хроматин клітинних ядер, стерильною голкою. Суглобову рідину збирали у три пронумеровані пробірки. У першу стерильну пробірку вміщують синовіальну рідину для мікробіологічного культурального дослідження; у другу пробірку з додаванням антикоагулянту набирається синовіальна рідина для підрахунку цитозу, проведення цитологічного та бактеріоскопічного дослідження. Синовіальну рідину, набрану в третю пробірку, застосовують для приготування нативних препаратів і знаходження кристалів і рогоцитів.

Первинний посів проводився біля «ліжка хворого», отриманий матеріал занурювали у стерильні пробірки із серцево-мозковим бульйоном, виробництва Bio-Rad (Франція). Усі подальші дослідження щодо виділення та ідентифікації здійснювали з використанням загальноприйнятих вітчизняних та зарубіжних методик. Проби з ознаками зростання в пробірках із серцево-мозковим бульйоном пересівались на шоколадний з полівітамінною добавкою агар колумбійський із кров'ю барана 5%, хромогенне середовище UriSelect 4 (Bio-Rad, Франція). Визначення чутливості до антибактеріальних препаратів проводили методом дифузії в агар з використанням стандартних дисків та середовища Мюллера-Хінтона. Ідентифікація виділених культур проводилася методом мас-спектрометрії на приладі Vitek MS (Biomerieux, Франція).

Під час проведення дослідження дотримувались принципів біоетики та вимог законодавства щодо проведення біометричних досліджень: Конституція України (1996), Основ

законодавства України про охорону здоров'я (1992).

### Результати та їх обговорення

Проведені мікробіологічні дослідження у 62 хворих з вторинним ОА мазків із зів'я та суглобової рідини. Найбільша частота мікроорганізмів виділених із зів'я представлена грамполозитивною флорою – 23 (35,4%) та їх асоціацій – 5 (7,7%), гриби роду *S.albicans* представлені – 3 (4,6%). Грамнегативна флора представлена – 18 (27,7%) культур та їх асоціацій з грамполозитивними мікроорганізмами – 16 (24,6%).

У синовіальній рідині у 24 хворих мікропейзаж був представлений тими ж мікроорганізмами, які мали місце в мазках із зів'я у даного контингенту хворих. Грамполозитивні мікроорганізми склали – 8 (33,3%), асоціацій грамполозитивних з грамполозитивними мікроорганізмами не висівалися (табл. 1). Привертає увагу наявність у суглобовій рідині культур грамнегативних мікроорганізмів – 7 (29,2%) та їх асоціацій з грамполозитивною мікрофлорою – 6 (25,0%), а також висівалися гриби роду *S.albicans* – 3 (12,5%).

Стінки мікроорганізмів виділених із зів'я і синовіальної рідини крім муреїну, містять

супутні компоненти, які у різних видів мікроорганізмів мають здатність варіювати своїм складом. У грамполозитивних мікроорганізмів основними супутніми компонентами є полімерні речовини, зазвичай складним чином вплетені в муреїнову мережу. Дані мікроорганізми мають три типи таких супутніх полімерів: 1) тейхоєві кислоти; 2) полісахариди; 3) поліпептиди.

Тейхоєві кислоти, полісахариди, поліпептиди клітинних стінок грамполозитивних мікроорганізмів мають антигенну активність щодо структур ротоглотки і суглобового хряща, суглобової оболонки. Стінки грамнегативних мікроорганізмів, так як і грамполозитивні, містять більше супутніх компонентів, вплєтених у муреїнову мережу. Ці компоненти являють собою поліпептиди, глікопротеїди, ліпополісахариди, структура яких однотипна до таких же компонентів суглобового хряща та суглобової оболонки. Всі ці компоненти наділяють клітини грамнегативних мікроорганізмів складною антигенною специфічністю визначаючи перехресно реагують на структурах хрящової тканини суглобів.

Таблиця 1. Видовий склад мікроорганізмів, виділених із зів'я та суглобової рідини у хворих з остеоартрозом

Table 1. Species composition of microorganisms isolated from pharynx and joint fluid in patients with osteoarthritis

Мікроорганізми	Мікроорганізми та їх асоціації, %			
	Мікроорганізми, виділені із зів'я		Мікроорганізми, виділені із суглобової рідини	
	n = 65		n = 24	
	абс.	%	абс.	%
<i>S. aureus</i>	9	13,8	3	12,5
<i>S. haemolyticus</i>	4	6,2	3	12,5
<i>S. saprophyticus</i>	5	7,7	2	8,3
<i>S. pyogenes</i>	5	7,7	-	-
<i>E. coli</i>	4	6,2	3	12,5
<i>Ps. aeruginosa</i>	8	12,3	4	16,7
<i>Pr. mirabilis</i>	6	9,2	-	-
<i>C. albicans</i>	3	4,6	3	12,5
<i>S. aureus</i> + <i>S. pyogenes</i>	5	7,7	-	-
<i>S. aureus</i> + <i>E. coli</i>	6	9,2	2	8,3
<i>S. aureus</i> + <i>Ps. aeruginosa</i>	7	10,8	4	16,7
<i>S. aureus</i> + <i>Pr. mirabilis</i>	3	4,6	-	-
Усього	65	100	24	100

Спирним питанням в оцінці етіологічної участі патогенних і умовнопатогенних мікроорганізмів в етіопатогенезі ОА

колінного суглоба слід вважати необхідність положення про те, що імунна відповідь органотропно проявляється у відношенні

клітиннотканинних структур суглобового хряща і синовіальної вистілки. Очевидно, позитивну відповідь на це питання можна отримати, спираючись на досягнення сучасної мікробіології та імунології вивчення принципів адаптації мікроорганізмів та вірусів до паразитування в організмі та в ряді подальших досліджень було доведено, що ефект облігатного паразитування мікроорганізмів та вірусів значною мірою залежить від здатності варіювати своїм антигенним складом у плані з антигенами певних органів та тканин організму господаря. Внаслідок цього персистуючі в організмі мікроорганізми виходять з-під адекватного імунологічного контролю і мають сенсibiliзуючий ефект із поправкою на антигенні компоненти, однотипні клітиннотканинним структурам хряща та синовіальної вистілки.

Нарешті, необхідно відповісти на питання щодо обґрунтування етіологічної ролі мікроорганізмів, що персистують на структурах ротоглотки, набувають мімікрюючі антигени, однотипні антигенам клітиннотканинних структур суглобового хряща і синовіальної оболонки. Цей феномен пояснюється тим, що в умовах тривалого персистування в зоні інфікування, віддаленого від суглобів (мигдалики, лімфоїдне кільце глотки, зів) але наближеного за однотипністю хімічної та антигенної організації проміжної сполучної тканини (макроорганізми, віруси) набувають у своєму антигенному складі компоненти, однотипні складу проміжної сполучної тканини даного органу або система.

Таким чином у зв'язку з однотипністю хімічної та антигенної організації проміжної сполучної тканини ротоглотки та суглобів

(суглобового хряща та синовіальної вистілки) під імунологічний контроль закономірно потрапляють клітиннотканинні структури хряща та синовіальної оболонки.

Особливістю етіологічного фактора та імунопатологічного процесу при вторинному ОА колінного суглоба є аутоімунний процес пов'язаний з перехреснореагуючими реакціями з клітиннотканинними структурами суглобового хряща та синовіальної оболонки, а також з муреїною мережею з одної сторони і з другої через мімікрюючі антигени цих мікроорганізмів, придбаних в клітиннотканинних структурах ротоглотки при тривалому персистуванні. Це визначає особливості та синергічний ефект аутоімунного процесу у структурах суглобів.

#### Висновки:

1. Мікроорганізми, що етіологічно беруть участь в індукції вторинного ОА, характеризуються органотропністю (спільністю ліпополісахаридів та глікопротеїдів) ідентичних у збудника та клітинно-тканинних структур суглобового хряща та суглобової оболонки.

2. Особливістю мікрофлори вторинного ОА, що бере участь в етіопатогенезі, є її здатність придбання мімікрюючих антигенів та модуляція імунної відповіді за гуморальною та клітинною ланками імунітету.

3. Фазність імунопатологічного процесу за рахунок перехресно реагуючих та мімікрюючих антигенів при вторинному ОА, який розвинувся на тлі патогенної та умовнопатогенної мікрофлори, дозволить розробити підходи до ранньої імунодіагностики та обґрунтувати включення до протоколу лікування імунокорегуючих препаратів.

#### Список літератури:

1. Lacey J. Favazzo , Honey Hendsi , David A. Villani The gut microbiome-joint connection: implications in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol*, 2020 № 32. С. 92–101. DOI:10.1097/BOR.0000000000000681
2. Сміян С. І., Гусак С. Р. Септичний артрит. Тернопільський національний медичний

університет ім. І.Я. Горбачевського, 2020. № 82 (4). С. 1644-1648. DOI: 10.32471/rheumatology.2707-6970.82.15770

3. Широкова В. П. Медична мікробіологія, вірусологія та імунологія : підручник для студ. вищих мед. навч. Закладів. Вінниця : Нова Книга, 2021. 920 с. : іл. ISBN 978-966-382-874-9

O. Golub<sup>A, C, B, E</sup>, T. Liadova<sup>A, C, D</sup>, O. Volobueva<sup>A, C, D</sup>, V. Chernusky<sup>A, C, D</sup>,  
M. Popov<sup>A, C, D</sup>, H. Letiaho<sup>C, B, E</sup>, K. Pavlikova<sup>B, E</sup>  
chernusky@karazin.ua

## ROLE OF PATHOGENIC AND MENTALLY PATHOGENIC MICROFLORA, WHICH ARE LOCALIZED IN THE OROPHARYNX IN THE ETHIOPATHOGENESIS OF SECONDARY OSTEOARTHRITIS

A – research concept and design; B – collection and/or assembly of data; C – data analysis and interpretation; D – writing the article; E – critical revision of the article; F – final approval of the article

**ABSTRACT.** Much attention is paid to the problem of secondary osteoarthritis caused by various microorganisms and fungi of the genus *S. albicans*, associated with their significant growth and prevalence throughout the world among the population of various age groups, high temporary and permanent disability. At the same time, the problem of immunopathology in the pathogenesis of secondary osteoarthritis is being actively studied. The developed immunopathological process induced by pathogenic and opportunistic microflora in articular cartilage and synovial membrane is the main factor in the degenerative destruction of articular cartilage.

**Goal.** to determine the role of pathogenic and opportunistic microflora localized in the oropharynx in the etiopathogenesis of secondary osteoarthritis.

**Research materials and methods.** 65 patients aged from 19 to 45 years, who were undergoing inpatient treatment at Artz Klinik, Kharkiv, were examined for secondary osteoarthritis of the knee joint. The diagnosis was established according to the International Classification of Diseases of the 10th revision (ICD-10) - M18.1. Patients with a history of a high frequency of accompanying pathologies of the oropharynx were selected for the study: chronic tonsillitis - 48 (73.8%), tonsillitis - 32 (49.2%), pharyngitis - 34 (52.3%), sinusitis - 13 (20) %, otitis – 9 (13.8%) the etiology of which is determined by gram-positive and gram-negative microorganisms. All patients underwent microbiological examination of throat swabs, and 24 patients underwent microbiological examination of synovial fluid, which was taken for examination before intra-articular therapy. The obtained data were statistically processed by calculating the arithmetic mean and its error.

**The results.** Presented modern ideas about secondary osteoarthritis caused by etiologically significant macroflora persisting in the oropharynx and as a result of organotropy due to the inclusion in its structure of mimicking antigens of articular cartilage play a leading role in the degradation of articular cartilage and articular bag, transferring the pathological process to an autoimmune basis. This approach makes it possible to develop early immunodiagnosics, prognosis of the disease, and immunocorrective therapy.

**Conclusions.** Pathogenic and conditionally pathogenic microflora persisting in the oropharynx is characterized by organotropy (community of lipopolysaccharides and glycoproteins), is identical to the cell-tissue structures of articular cartilage and synovial membrane in the causative agent and modulates the immune response through mimicking antigens.

**Key words:** *secondary osteoarthritis, gram-positive and gram-negative microflora of the oropharynx, cross-reactive reactions, mimicking antigens, murain network*

**For citation:** Golub O, Liadova T, Volobueva O, Chernusky V, Popov M, Letiaho H, Pavlikova K. ROLE OF PATHOGENIC AND MENTALLY PATHOGENIC MICROFLORA, WHICH ARE LOCALIZED IN THE OROPHARYNX IN THE ETHIOPATHOGENESIS OF SECONDARY OSTEOARTHRITIS. Actual problems of modern medicine. 2023;12:22-28. DOI: <https://doi.org/10.26565/2617-409X-2023-12-03> (in Ukrainian)

### INFORMATION ABOUT AUTHORS

*Oleksiy Golub*, postgraduate of department of infectious diseases and clinical immunology, School of Medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University, School of Medicine, Svobody Square, 6, Kharkiv, Ukraine, 61022, e-mail: o.golub.med@gmail.com, ORSID

ID: <https://orcid.org/0009-0000-6239-7902>.

*Tetiana Liadova*, MD, PhD, Professor of the department of infectious diseases and clinical immunology, Dean of the medical faculty, V. N. Karazina Kharkiv National University, Svobody Square, 6, Kharkiv, Ukraine, 61022, e-mail: t.lyadova@karazin.ua, ORCID ID

<https://orcid.org/0000-0002-5892-2599>.

*Olga Volobueva*, MD, PhD, head of department of infectious diseases and clinical immunology, School of Medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University, School of Medicine, Svobody Square, 6, Kharkiv, Ukraine, 61022, e-mail: o.volobueva@karazin.ua, ORSID

ID <https://orcid.org/0000-0002-5569-1748>.

*Viacheslav Chernusky*, MD, PhD, full professor, department of infectious diseases and clinical immunology, School of Medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University, Svobody Square, 6, Kharkiv, Ukraine, 61022, e-mail: [chernusky@karazin.ua](mailto:chernusky@karazin.ua), ORSID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5657-9486>.

*Mykola Popov*, MD, PhD, full professor, department of infectious

diseases and clinical immunology, School of Medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University, Svobody Square, 6, Kharkiv, Ukraine, 61022, e-mail : [mykola.m.popov@karazin.ua](mailto:mykola.m.popov@karazin.ua), ORSID ID <https://orcid.org/0000-0002-5759-9654>.

*Hanna Letiaho*, MD, PhD, associate professor, department of pediatrics, School of Medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University, Svobody Square, 6, Kharkiv, Ukraine, 61022, e-mail:

[letyago@karazin.ua](mailto:letyago@karazin.ua), ORSID ID <https://orcid.org/0000-0002-6327-1321>.

*Pavlikova Ksenia*, MD, PhD, associate professor, department of infectious diseases and clinical immunology, School of Medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University, Svobody Square, 6, Kharkiv, Ukraine, 61022, e-mail: [k.pavlikova@karazin.ua](mailto:k.pavlikova@karazin.ua), ORSID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1228-4915>

#### References

1.Lacey J. Favazzo , Honey Hendsi , David A. Villani The gut microbiome-joint connection: implications in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2020. № 32. C. 92–101. DOI:10.1097/BOR.0000000000000681.

2.Smiyan S. I., Husak S. R. Septic arthritis. *I. Horbachevsky Ternopil National Medical University.* 2020. No. 82 (4). P. 1644-1648. DOI: 10.32471/rheumatology.2707-6970.82.15770. [in Ukrainian].

3.Shirobokova V.P. Medical microbiology, virology and immunology: textbook for students. higher med. education Institutions Vinnytsia: Nova Kniga. 2021. 920 p. ISBN 978-966-382-874-9. [in Ukrainian]

*Received: 20.09.2023*

*Accepted: 19.11.2023.*

DOI: <https://doi.org/10.26565/2617-409X-2023-12-04>

УДК 616.248-085.234:612.94-053.2

**Т. І. Лядова**<sup>A, C, D</sup>, **О. В. Волобуєва**<sup>A, C, D</sup>, **В. Г. Чернуський**<sup>A, C, D</sup>,  
**М. М. Попов**<sup>A, C, D</sup>, **Г. В. Лєтяго**<sup>B, E</sup>, **К. В. Павлікова**<sup>B, E</sup>  
[chernusky@karazin.ua](mailto:chernusky@karazin.ua)

## ВПЛИВ ПРЕПАРАТІВ ПРОТОКОЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ НА ПРОДУКЦІЮ ПРОЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ Т-ЛІМФОЦИТІВ ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ

*A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті*

**АНОТАЦІЯ.** На сучасному етапі вирішення проблеми у патогенезі atopічної бронхіальної астми при середньо-тяжкому та тяжкому перебігу захворювання провідну роль грають прозапальні цитокіни Т-лімфоцитів та фактори пізньої фази алергічного запалення.

**Мета.** Визначити вплив препаратів протоколу терапії рекомендованого GINA (2021) та МОЗ України № 2856 на продукцію прозапальних цитокінів у дітей, хворих на бронхіальну астму.

**Матеріали та методи.** Дослідження проводили у 106 хворих на бронхіальну астму та 20 здорових дітей у віці від 5 до 14 років в періоді ремісії захворювання до та після терапії. Оцінювали вплив протокольної схеми терапії на продукцію прозапальних цитокінів та їх антитітельний контроль у дітей з різним ступенем тяжкості перебігу захворювання.

**Результати.** При бронхіальній астмі у дітей з легким персистуючим перебігом протокольна терапія нівелює вивільнення медіаторів ранньої фази алергічного захворювання та часткову продукцію прозапальних цитокінів, що приводить до клінічної ремісії захворювання. При середньотяжкому персистуючому перебігу бронхіальної астми, вплив препаратів протокольної терапії знижують рівень продукції прозапальних цитокінів до слабо позитивних значень, що вказує на неповний контроль терапії та нестійку клінічну ремісію. При тяжкому персистуючому перебігу бронхіальної астми, протокольна терапія частково нівелює продукцію прозапальних цитокінів, але не впливає на пізню фазу алергічного запалення та аутоімунний компонент патогенезу захворювання.

**Висновки.** Рекомендована протокольна терапія GINA (2021), нівелює ранню фазу і не впливає на пізню фазу алергічного запалення та аутоімунний компонент. Це потребує розробки додаткової терапії середньотяжкого та тяжкого перебігу бронхіальної астми у дітей.

**Ключові слова:** бронхіальна астма, діти, прозапальні цитокіни, аутоантитіла до цитокінів, протокольна терапія

**Для цитування:** Лядова ТІ, Волобуєва ОВ, Чернуський ВГ, Попов ММ, Лєтяго ГВ, Павлікова КВ. ВПЛИВ ПРЕПАРАТІВ ПРОТОКОЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ НА ПРОДУКЦІЮ ПРОЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ Т-ЛІМФОЦИТІВ ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2023;12:29-38. DOI: <https://doi.org/10.26565/2617-409X-2023-12-04>

### Інформація про автора

**Тетяна Іванівна Лядова**, д. мед. н., професор, декан медичного факультету, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61022, e-mail: [t.lyadova@karazin.ua](mailto:t.lyadova@karazin.ua), ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-5892-2599>

**Ольга Вікторівна Волобуєва**, к. мед. н., доцент, завідувач кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології, медичний факультет, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61022, e-mail:

[o.volobyeva@karazin.ua](mailto:o.volobyeva@karazin.ua), ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-5569-1748>

**В'ячеслав Григорович Чернуський**, д. мед. н., професор, професор кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології, медичний факультет, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61022, e-mail: [chernusky@karazin.ua](mailto:chernusky@karazin.ua), ORCID ID <https://orcid.org/0000-0001-5657-9486>.

**Микола Миколайович Попов**, д. мед. н., професор, професор кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології, медичний факультет, Харківський національний


університет імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61022, e-mail:

[mykola.m.popov@karazin.ua](mailto:mykola.m.popov@karazin.ua), ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-5759-9654>

**Ганна Володимирівна Лєтяго**, к. мед. н., доцент, доцент кафедри педіатрії, медичний факультет, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61022, e-mail: [letyago@karazin.ua](mailto:letyago@karazin.ua), ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-6327-1321>

**Ксенія Вячеславівна Павлікова**, к. мед. н., асистент кафедри інфекційних хвороб та клінічної

© Лядова Т. І., Волобуєва О. В., Чернуський В. Г., Попов М. М., Лєтяго Г. В., Павлікова К. В., APPM, 2023

 This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License 4.0.



імунології, медичний факультет, імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, k.pavlikova@karazin.ua, ORCID ID Харківський національний університет 6, Харків, Україна, 61022, e-mail: <https://orcid.org/0000-0002-1228-4915>

## Вступ

В даний час атопічна бронхіальна астма (БА) у дітей розглядається як хронічне алергічне запалення, яке характеризується оборотною бронхіальною обструкцією та гіперчутливістю бронхів та координується Th2- лімфоцитами.

Хронічний запальний процес стосується всіх структур стінок бронхів: епітеліальний покрив, базальну мембрану, бронхоасоційовані лімфоїдні вузлики, судини, гладкі м'язи, з яких кожна реагує по-своєму. Так, епітеліальні клітини пошкоджуються і відбувається їх масова десквамація, базальна мембрана дезорганізується і склерозується в субепітеліальній частині, розвивається гіпертрофія гладких м'язів, дилатація посткапілярних венул і все це відбувається на тлі міграції та інфільтрації стінки бронха еозинофілами, тучними клітинами та T- лімфоцитами. Ключову роль розвитку хронічного алергічного запалення відіграють Th2 – лімфоцити. Під впливом алергенів відбувається активація та проліферація Th2- клітин з подальшим виділенням прозапальних цитокінів (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, IL-13, IL-18, ФНП<sub>2</sub>). В умовах сенсibiliзації організму повторне надходження алергену призводить до виділення гладкими клітинами і базофілами преформованих медіаторів, що призводить до бронхоспазму, набряку і гіперсекреції слизу, порушуючи бронхіальну прохідність. Вивільнення прозапальних цитокінів (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-13, IL-18), які індукують розвиток запалення у слизовій оболонці дихальних шляхів. У запальній реакції беруть участь ефекторні клітини – T-лімфоцити, еозинофіли, макрофаги, нейтрофіли, тромбоцити. Комплекс антиген – антитіло активує фосфоліпазу A<sub>2</sub>, що призводить до вивільнення з фосфоліпідів арахідонової кислоти. Арахідонова кислота піддається метаболізму по двох шляхах: ліпоксигеназному та циклоксигеназному. В результаті ліпоксигеназного шляху утворюються лейкотрієни (LT), LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>, які представляють собою повільно реагуючу субстанцію анафілаксії, яка багато в чому активніша за біогенні аміни (гістаміну, серотоніну).

В патогенезі захворювання [1, 3] виділяють 2 фази так званої «астматичної реакції»: рання чи негайна, і пізня, чи відстрочена. Рання починається протягом 10 хвилин після контакту з алергеном, досягає піку через 30 хвилин і триває 1-3 години, вона пов'язана з розвитком бронхоспазму, набряку слизової та виділенням секрету у просвіт бронхів. Пізня реакція починається через 3-4 години після дії алергену, досягаючи максимуму через 4-8 годин і продовжується до 72 годин. Переходу реакції у затяжну форму сприяють прозапальні цитокіни T-лімфоцитів, які можуть викликати бронхіальну гіперреактивність і поза антигенною стимуляцією, не використовуючи в якості посередника продукцію IgE, активують «запальні» клітини крові (еозинофіли, нейтрофіли, макрофаги). Зазначені клітини у великих кількостях переміщуються в слизові оболонки дихальних шляхів, з них вивільняються ферменти та токсичні протеїни, що ушкоджують епітелій бронхолегеневої системи.

Весь процес на клітинному рівні набуває характеру замкнутого кола, призводячи до хронічного запалення та стану хронічної бронхіальної гіперреактивності, однієї з провідних ознак бронхіальної астми [5].

Враховуючи, що атопічна БА у дітей представляє хронічне алергічне запалення, тому протизапальні препарати розглядаються як базисна терапія. Препарати рекомендовані GINA (2021) – це інгаляційні кортикостероїди та комбіновані на основі інгаляційних кортикостероїдів та пролонгованих  $\beta_2$  – агоністів. Інгаляційні глюкокортикостероїди (ІГКС) є найбільш ефективними препаратами для терапії бронхіальної астми за даними GINA (2021) і призначаються всім дітям, хворих на бронхіальну астму з легкої персистуючої течії. Сучасні ІГКС мають високу спорідненість до кортикостероїдних рецепторів, виражену місцеву протизапальну активність, відносну безпеку порівняно із системними стероїдами [3, 5].

Глюкокортикостероїди здатні негативно впливати на різні субпопуляції T-лімфоцитів. Причому вже після одноразового введення через 3-4 години розвивається істотна

лімфоцитопенія, а семидобовий прийом цих препаратів призводять до зменшення субпопуляції CD4<sup>+</sup> - клітин (хелперів-індукторів) при збереженні CD8<sup>+</sup> - клітин (супресори - кілери). Тривалий прийом високих доз глюкокортикостероїдів у дітей з тяжким перебігом бронхіальної астми призводить до появи Т-лімфоцитів нечутливих до кортикостероїдів. Глюкокортикостероїди інгібують активність Т-лімфоцитів щодо продукції ІЛ-2, затримують диференціювання моноцитів у макрофаги та інгібують експресію рецепторів для ІЛ-2 на В-лімфоцитах.

Враховуючи особливу значущість Т-лімфоцитів у регуляції імунного гомеостазу, можна вважати, що застосування глюкокортикостероїдів веде до порушення контролю і регуляції імунної відповіді, а збереження CD8<sup>+</sup> - клітин (супресорів - кілерів) може сприяти підвищенню їхньої цитотоксичної дії на клітини-мішені. Останнє формує імунопатологічний статус, що на тлі бронхіальної астми у дітей обтяжує перебіг захворювання за рахунок розвитку аутоімунних реакцій, спрямованих не тільки на структури бронхолегеневої тканини, але і на тканинні структури надниркових залоз [5]. Прогрес у вивченні механізмів розвитку бронхіальної астми у дітей став базою не тільки розробки концепції патогенезу, згідно з якою основою захворювання становить хронічне алергічне запалення, в основі якого одне з провідних значень належить гіперчутливості повільного типу (ГЧПТ), реалізація якої йде через імунопатологічну дію цитокінів Т-лімфоцитів, але й нових підходів до базисної терапії [3].

Комбіновані препарати на основі ІГКС та β<sub>2</sub>-агоністів поєднують застосування сучасних інгаляційних стероїдів та пролонгованих β<sub>2</sub>-агоністів за принципом «два препарати в одному інгаляторі». Такий напрямок стає лідируючим у лікуванні астми у всьому світі. Доведено, що спільне застосування ІГКС та пролонгованого β<sub>2</sub>-агоніста в препараті (Серетид) супроводжується їхньою комплементарною взаємодією на молекулярному та рецепторному рівні. Це дозволяє підвищити ефективність протизапальної терапії та

досягти оптимального контролю бронхіальної астми нижчими дозами інгаляційних стероїдів у більшості дітей, хворих на бронхіальну астму при одночасному зменшенні ймовірності побічних ефектів, а також суттєво покращує якість життя [5].

Інгаляційні β<sub>2</sub>-агоністи тривалої дії (сальметерол, формотерол, кленбутерол) забезпечують бронходилативний ефект протягом 12 годин. Їхня фармакотерапевтична дія пов'язана зі здатністю розслаблювати гладку мускулатуру бронхів, посилювати мукоциліарний транспорт, інгібувати вивільнення медіаторів ранньої фази алергічної відповіді [1, 5].

Антилейкотрієнові препарати – антагоністи LTD<sub>4</sub> – рецепторів (монтелукаст, зафірлукаст) призначають як альтернативу ІГКС при легкій персистуючій астмі та як посилюючу терапію при недостатній ефективності інгаляційних кортикостероїдів.

Препарати метилксантинового ряду (теофеллін, теобромін, вентакс). Дана група препаратів інгібує фосфодіестеразу цАМФ; пригнічують транспорт іонів Ca<sup>2+</sup>; гальмують дегрануляцію опасистих клітин; блокують аденозинові та пуринові рецептори бронхів; знижують тиск у малому колі кровообігу, покращують функції дихальних м'язів. Теофілін виявляє супресорну дію, виявляючи ефект кепінгу (маскування рецепторів) за рахунок інгібіції фосфодіестерази цАМФ. Імуномодулююча дія теофіліну пояснюється пригніченням виділення цитокінів з Th1-клітинами ІЛ-2, α-інтерферону, TNF, Th2-клітинами, ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-6. Для досягнення цього ефекту підтримуюча доза препарату повинна бути вдвічі меншою, ніж для усунення бронхоспазму [3, 5].

Не можна не враховувати наступне, що під дією глюкокортикостероїдів відбувається суттєве пригнічення синтезу IgG, яке компенсується пропорційною стимуляцією синтезу IgE, тобто відбувається видозміна механізмів алергії негайного типу.

У зв'язку з цим протокольоно рекомендовано використання рекомбінантних людських моноклональних антитіл проти IgE – омалізумаб. Анти IgE антитіла зменшують циркуляцію IgE антитіл у сироватці, знижують експресію рецептора для IgE

(FcεR1) на поверхні тучних клітин, базофілів, моноцитів і дендритних клітин. Омалізумаб показаний при персистоючої атопічної БА середньотяжкого та тяжкого перебігу, симптоми якої недостатньо контролюються застосуванням глюкокортикостероїдів у пацієнтів 12 років і старше. Також препарати: Anti-IL-5 – дупілумаб – старше 6 років з тяжкою еозинофільною астмою; Anti-TSLP – тезепелумаб у дітей віком від 12 років з тяжкою еозинофільною астмою. Однак, питання щодо впливу сучасної протокольної терапії на продукцію цитокінів на сьогодні вивчені недостатньо.

**Мета дослідження** – визначити вплив препаратів комплексного протоколу рекомендованого GINA (2021) та МОЗ України № 2856 на продукцію прозапальних цитокінів Т-лімфоцитами у дітей, хворих на БА.

#### **Матеріали та методи**

Нами проведено дослідження у 106 дітей, хворих на БА у віці від 5 до 14 років у періоді ремісії та 25 здорових дітей у віці від 7 до 14 років. Діагноз БА встановлювали згідно з критеріями рекомендованими GINA (2021) та наказом МОЗ України № 2856. З легким персистоючим перебігом БА було 35 (33,0%) дітей, з середньотяжким персистоючим 39 (36,8%) та тяжким персистоючим перебігом 32 (30,2%) дитини. Усі групи дітей були репрезентативними, рандомізовані за віком, статтю та ступенем тяжкості перебігу захворювання.

Усім дітям проводилась базисна терапія згідно з наказом МОЗ України № 25856 в пульмонологічному відділенні ДУ «Дитяча дорожня клінічна лікарня» (м. Харків), яка призначалась в дозах згідно ступенів тяжкості перебігу БА та з урахуванням віку хворих дітей. Імунологічні дослідження проводились до та після проведення базисної терапії в проблемних лабораторіях кафедри мікробіології та імунології Харківського національного фармацевтичного університету.

Кров для дослідження збирали натще із ліктьової вени у кількості 5 мл у стерильну пробірку типа «Епендорф». Згода на проведення дослідження була отримана у батьків. Під час дослідження дотримувалися положень Гельсінської Декларації Всесвітньої

Медичної Асоціації, етичного кодексу лікаря України, інформування батьків про характер дослідження.

Під час проведення дослідження дотримувалися принципів біоетики та вимог законодавства щодо проведення біометричних досліджень: Конституція України (1996), Основ законодавства України про охорону здоров'я (1992).

Для дослідження цитокінового профілю (IL-1β, IL-6, IL-4, IL-10, IL-13, IL-18) використовували метод тІФА з використанням наборів реагентів DRG Instruments GmbH (США), користуючись інструкцією виробників.

Рівень аутоантитіл до цитокінів (IL-1β, IL-6, IL-4, IL-10, IL-13, IL-18, ФНО-α) визначали нефелометричною реакцією Уаньє в модифікації Н.Н. Клемпарської з кількісним визначенням антитіл у крові [4]. Оцінка вірогідності різниць середніх величин в групах (р) проводилась за допомогою критерію Стьюдента (t). Відмінність вважалась статистично значущими при  $p < 0,05$ . Оцінку відхилення значення показника від нормативу t-критерію Стьюдента ( $t = 1,96$ ), який є адекватним методом аналізу, тому що вибірка вибірок за показниками, які визначаються, на їх нормативність, показало відсутність вибірок із ненормальним розподілом показників (показник Ex - ексцеса), що дозволяє з високим ступенем вірогідності оцінити ефективність проведеної терапії.

#### **Результати та їх обговорення**

Відомо, що клітинний механізм імунітету в адекватній відповіді на етіологічний або патогенетичний визначальний фактор захворювання і характеризується активацією Th1 та супроводжується продукцією ФНО-α, IL-1β та Th2-продукцією - IL-4, IL-6, IL-10, IL-13, IL-18. У хворих дітей на бронхіальну астму спостерігається переважання Th2 розвитку імунних реакцій над Th1 реакціями.

Як видно з даних таблиці 1 має місце достовірні відмінності рівня цитокінів, яких у сироватці дітей з тяжким перебігом БА в порівнянні з рівнем цитокінів у групі здорових дітей і легким перебігом БА. Звертає увагу відсутність достовірних відмінностей рівня прозапальних цитокінів IL-1β, IL-6, IL-13,

IL-18, ФНО- $\alpha$  у сироватці дітей із середньотяжким та тяжким перебігом БА, тоді як низькі рівні даних цитокінів у сироватці крові дітей з легким персистоючим перебігом бронхіальної астми до і після проведеної базисної терапії свідчить про невизначальну роль даних цитокінів у патогенезі легкого персистоючого перебігу БА у дітей. Це підтверджує те, що легкий перебіг БА реалізується через медіатори ранньої фази алергічної відповіді.

Розвиваючи докази щодо обґрунтування імунопатологічної ролі цитокінів Т-лімфоцитів у патогенезі БА у дітей, ми враховували, що будь-який стресовий агент за умови антигенності, повинен потрапляти під імунологічний контроль організму.

Використавши нефелометричну реакцію Уаньє у модифікації Н. Н. Клемпарський за визначенням рівня аутоантитіл у сироватці крові до цитокінів Т-лімфоцитів у дітей хворих на БА, показало, що незалежно від ступеня тяжкості перебігу БА, підвищення рівня прозапальних цитокінів закономірно потрапляє під імунологічний контроль організму спрямований на пригнічення їх підвищеної продукції.

При кількісному визначенні аутоантитіл до IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-10, IL-13, IL-18 и ФНО- $\alpha$  у сироватці дітей, хворих на бронхіальну астму до проведення базисної терапії показало достовірне ( $p < 0,05$ ) підвищення рівня аутоантитіл від легкого до тяжкого перебігу БА, що вказує на

безпосередню участь даних прозапальних цитокінів у патогенезі захворювання та їх контроль з боку імунної системи організму (таблиця 2).

У групі дітей з легким персистоючим перебігом БА до проведення протокольної терапії рівень аутоантитіл до прозапальних цитокінів до IL-1 $\beta$ , IL-6 знаходився на негативних значеннях, а до IL-4, IL-13, IL-18, ФНО- $\alpha$  на слабкопозитивних значеннях. Після проведення базисної терапії у дітей з легким персистоючим перебігом БА, рівні аутоантитіл до прозапальних цитокінів (IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-13, IL-18, ФНО- $\alpha$ ) були на негативних значеннях, що вказує на контроль препаратів протокольної терапії прозапальних цитокінів та виключення їх імунопатологічного впливу на структури бронхолегеневої системи, що призводить до ремісії захворювання у дітей з легким персистоючим перебігом БА.

У групі дітей з середньотяжким персистоючим перебігом бронхіальної астми до проведення протокольної терапії рівні антитіл до прозапальних цитокінів IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-4, IL-13, IL-18, ФНО- $\alpha$  були достовірно ( $p < 0,05$ ) підвищеними порівняно з групою здорових дітей та легким персистоючим перебігом бронхіальної астми і знаходилися на позитивних значеннях ( $Q_{\phi}$ ) (таблиця 2). Позитивні значення рівнів аутоантитіл до даних прозапальних цитокінів Т-лімфоцитів вказує на їх участь у патогенезі середньотяжкого персистоючого перебігу бронхіальної астми у дітей.

Таблиця 1. Показники рівня цитокінів в сироватці крові дітей хворих на БА, в періоді ремісії до та після проведення протокольної терапії ( $M \pm m$ ), пг/мл

Table 1. Indicators of the level of cytokines in the blood serum of children with BA, in the period of remission before and after the protocol therapy ( $M \pm m$ ), pg/ml

Показники, пг/мл	Показники здорових дітей n=20	Показники до та після проведеної терапії	Ступінь тяжкості перебігу БА		
			Легка	Середньотяжка	Тяжка
			n = 35	n = 39	n = 32
IL-1 $\beta$	34,2 $\pm$ 3,4	до	59,3 $\pm$ 8,6 E <sub>x</sub> =0,21	158,4 $\pm$ 11,2* <sup>^</sup> E <sub>x</sub> =0,25	176,3 $\pm$ 11,8* <sup>^</sup> E <sub>x</sub> =0,27
		після	42,6 $\pm$ 3,4 E <sub>x</sub> =0,19	86,7 $\pm$ 4,6* <sup>^</sup> E <sub>x</sub> =0,24	108,8 $\pm$ 6,9* <sup>^</sup> E <sub>x</sub> =0,27
IL-4	26,4 $\pm$ 2,8	до	76,2 $\pm$ 9,7* E <sub>x</sub> =0,23	177,6 $\pm$ 12,5* <sup>^</sup> E <sub>x</sub> =0,26	184,5 $\pm$ 12,8* <sup>^</sup> E <sub>x</sub> =0,18
		після	38,7 $\pm$ 4,3 E <sub>x</sub> =0,26	98,6 $\pm$ 5,4* <sup>^</sup> E <sub>x</sub> =0,17	119,8 $\pm$ 6,9* <sup>^</sup> E <sub>x</sub> =0,24

Продовження таблиці 1

Показники, пг/мл	Показники здорових дітей n=20	Показники до та після проведеної терапії	Ступінь тяжкості перебігу БА		
			Легка	Середньотяжка	Тяжка
			n = 35	n = 39	n = 32
ІЛ-6	22,6±2,1	до	72,5±3,9* E <sub>x</sub> =0,27	166,4±5,3* <sup>^</sup> E <sub>x</sub> =0,31	182,3±6,2* <sup>^</sup> E <sub>x</sub> =0,21
		після	41,3±4,8 E <sub>x</sub> =0,24	87,6±6,7* <sup>^</sup> E <sub>x</sub> =0,32	113,7±7,2* <sup>^</sup> E <sub>x</sub> =0,26
ІЛ-10	2,1±0,12	до	1,9±0,3 E <sub>x</sub> =0,17	1,8±0,2 E <sub>x</sub> =0,22	1,6±0,4 E <sub>x</sub> =0,23
		після	2,0±0,1 E <sub>x</sub> =0,21	1,9±0,4 E <sub>x</sub> =0,16	1,7±0,3 E <sub>x</sub> =0,18
ІЛ-13	40,2±2,3	до	78,4±4,2 E <sub>x</sub> =0,28	185,6±8,2* <sup>^</sup> E <sub>x</sub> =0,34	197,7±7,6* <sup>^</sup> E <sub>x</sub> =0,33
		після	54,2±3,6 E <sub>x</sub> =0,20	89,6±5,8* E <sub>x</sub> =0,23	121,3±5,2* <sup>^</sup> E <sub>x</sub> =0,28
ІЛ-18	263,6±11,6	до	274,2±10,6 E <sub>x</sub> =0,23	384,5±11,4 E <sub>x</sub> =0,26	483,3±12,5 E <sub>x</sub> =0,33
		після	213,8±9,7 E <sub>x</sub> =0,19	254,3±8,6 E <sub>x</sub> =0,31	362,8±11,3 E <sub>x</sub> =0,29
ФНО-α	23,6±3,7	до	62,6±3,8* E <sub>x</sub> =0,22	179,8±9,4* <sup>^</sup> E <sub>x</sub> =0,24	194,3±10,2* <sup>^</sup> E <sub>x</sub> =0,28
		після	39,4±2,3 E <sub>x</sub> =0,18	126,7±5,4* <sup>^</sup> E <sub>x</sub> =0,23	132,3±8,7* <sup>^</sup> E <sub>x</sub> =0,26
ІЛ-1β / ІЛ-10	16,3±3,8	до	31,2±3,5 E <sub>x</sub> =0,21	88,0±6,3* <sup>^</sup> E <sub>x</sub> =0,31	110,2±7,4* <sup>^</sup> E <sub>x</sub> =0,19
		після	21,3±2,8 E <sub>x</sub> =0,21	45,6±4,2* <sup>^</sup> E <sub>x</sub> =0,34	60,4±5,3* <sup>^</sup> E <sub>x</sub> =0,16
ІЛ-6 / ІЛ-10	10,7±2,6	до	38,2±3,6* E <sub>x</sub> =0,15	92,4±5,4* <sup>^</sup> <sup>∨</sup> E <sub>x</sub> =0,26	113,9±6,7* <sup>^</sup> E <sub>x</sub> =0,32
		після	20,6±1,5 E <sub>x</sub> =0,18	46,1±3,8* <sup>^</sup> E <sub>x</sub> =0,24	66,9±4,8* <sup>^</sup> E <sub>x</sub> =0,25

Примітки:

- \* – достовірні відмінності від групи здорових дітей (p<0,05);
- ^ – достовірні відмінності від групи дітей з легким перебігом БА (p<0,05);
- α – достовірні відмінності від групи дітей з середньотяжким і тяжким перебігом БА (p<0,05);
- ∨ – достовірні відмінності між показниками до та після проведення терапії (p<0,05);
- E<sub>x</sub> – показник нормальності розподілу вибірки (E<sub>x</sub>=0).

Таблиця 2. Рівень антитіл до цитокінів у дітей, хворих на БА в періоді ремісії до та після проведеної протокольної терапії ( $X \pm Sx$ ), ум.од.

Table 2. The level of antibodies to cytokines in children with BA in the remission period before and after the protocol therapy ( $X \pm Sx$ ), um.od.

Показники	Здорові діти (контрольна група n=20)	Показники аутоантитіл до та після проведеної терапії	Кількість ауто антитіл в сироватці крові		
			Легка	Середньотяжка	Тяжка
			n = 35	n = 39	n = 32
ІЛ-1β	0,029±0,004	до	0,122±0,028* E <sub>x</sub> =0,18	0,278±0,022* <sup>^</sup> E <sub>x</sub> =0,19	0,386±0,02* <sup>^</sup> E <sub>x</sub> =0,21
		після	0,098±0,023* E <sub>x</sub> =0,16	0,124±0,014* <sup>^</sup> E <sub>x</sub> =0,28	0,245±0,035* <sup>^</sup> <sup>∨</sup> E <sub>x</sub> =0,27

Продовження таблиці 2

Показники	Здорові діти (контрольна група n=20)	Показники аутоантитіл до та після проведеної терапії	Кількість ауто антитіл в сироватці крові		
			Легка	Середньотяжка	Тяжка
			n = 35	n = 39	n = 32
IL-4	0,033±0,006	до	0,147±0,026* E <sub>x</sub> =0,18	0,269±0,043* <sup>^</sup> E <sub>x</sub> =0,19	0,387±0,049* <sup>^</sup> E <sub>x</sub> =0,22
		після	0,066±0,015* <sup>∨</sup> E <sub>x</sub> =0,32	0,138±0,026* <sup>^∨</sup> E <sub>x</sub> =0,24	0,153±0,037* <sup>^∨</sup> E <sub>x</sub> =0,25
IL-6	0,048±0,007	до	0,113±0,029* E <sub>x</sub> =0,17	0,219±0,036* <sup>^</sup> E <sub>x</sub> =0,20	0,378±0,042* <sup>^</sup> E <sub>x</sub> =0,18
		після	0,087±0,018* E <sub>x</sub> =0,17	0,153±0,029* E <sub>x</sub> =0,19	0,257±0,053* <sup>^</sup> E <sub>x</sub> =0,18
IL-10	0,026±0,005	до	0,121±0,025* E <sub>x</sub> =0,24	0,208±0,035* <sup>^</sup> E <sub>x</sub> =0,25	0,165±0,048* <sup>^</sup> E <sub>x</sub> =0,31
		після	0,097±0,026* E <sub>x</sub> =0,22	0,83±0,044* <sup>^</sup> E <sub>x</sub> =0,21	0,128±0,056* <sup>^</sup> E <sub>x</sub> =0,24
IL-13	0,053±0,009	до	0,153±0,043* E <sub>x</sub> =0,31	0,234±0,026* <sup>^</sup> E <sub>x</sub> =0,22	0,365±0,039* <sup>^</sup> E <sub>x</sub> =0,19
		після	0,106±0,034* E <sub>x</sub> =0,18	0,138±0,022* <sup>^</sup> E <sub>x</sub> =0,21	0,244±0,043* <sup>^</sup> E <sub>x</sub> =0,34
IL-18	0,056±0,003	до	0,149±0,025* E <sub>x</sub> =0,31	0,288±0,018* <sup>^</sup> E <sub>x</sub> =0,29	0,413±0,068* <sup>^</sup> E <sub>x</sub> =0,24
		після	0,107±0,03* E <sub>x</sub> =0,20	0,196±0,034* <sup>^</sup> E <sub>x</sub> =0,28	0,214±0,056* <sup>^</sup> E <sub>x</sub> =0,33
ФНО-α	0,042±0,008	до	0,136±0,026* E <sub>x</sub> =0,23	0,345±0,053* <sup>^</sup> E <sub>x</sub> =0,26	0,427±0,065* <sup>^</sup> E <sub>x</sub> =0,21
		після	0,087±0,019* <sup>∨</sup> E <sub>x</sub> =0,22	0,163±0,038* <sup>^∨</sup> E <sub>x</sub> =0,29	0,314±0,057* <sup>^</sup> E <sub>x</sub> =0,34

Примітки:

1. Q<sub>φ</sub> – показник імунних антитіл в умовах одиницях;Q<sub>φ</sub> = 0,004 – 0,1236 – негативна реакція;Q<sub>φ</sub> = 0,1237 – 0,1633 – слабо позитивна реакція;Q<sub>φ</sub> = 0,1634 – 0,6411 – позитивна реакція;Q<sub>φ</sub> = 0,6412 – 1,4248 – різко позитивна реакція.

2. \* – достовірні відмінності від групи здорових дітей (p&lt;0,05);

3. ^ – достовірні відмінності від групи дітей з легким перебігом БА (p&lt;0,05);

4. α – достовірні відмінності від групи дітей з середньотяжким перебігом БА (p&lt;0,05);

5. ∨ – достовірні відмінності між показниками до та після проведення терапії (p&lt;0,05);

E<sub>x</sub> – показник нормальності розподілу вибірки (E<sub>x</sub>=0).

Після проведення протокольної терапії в групі дітей з середньотяжким персистуючим перебігом бронхіальної астми, рівні аутоантитіл до прозапальних цитокінів Т-лімфоцитів IL-1β, IL-6, IL-4, IL-13, IL-18, ФНО-α знизилися до слабо позитивних значень. Слід зазначити, що рівень аутоантитіл до IL-18 залишався на позитивних значеннях і був достовірно підвищений (p<0,05) від групи здорових дітей до та після проведеної протокольної терапії та слабо позитивні значення рівня аутоантитіл до прозапальних цитокінів IL-1β, IL-6, IL-13 та ФНО-α свідчить

про переключення патологічного процесу в бронхолегеневій системі на пізню фазу алергічного процесу з приєднанням аутоімунного компонента. Збереження на позитивному рівні аутоантитіл до IL-10 вказує на напруженість інгібуючих регуляторних механізмів імунної системи у даного контингенту дітей.

У групі дітей з важким персистуючим перебігом бронхіальної астми до проведення протокольної терапії рівні аутоантитіл до прозапальних цитокінів IL-1β, IL-6, IL-4, IL-13, IL-18, ФНО-α були на позитивних

значеннях, ( $p < 0,05$ ) відрізняються від групи здорових дітей та легким персистуючим перебігом бронхіальної астми. Слід зазначити, що немає достовірних відмінностей ( $p < 0,05$ ) між значеннями рівня аутоантитіл до прозапальних цитокінів Т-лімфоцитів у групах дітей із середньотяжким та тяжким персистуючим перебігом бронхіальної астми (таблиця 2).

Після проведення протокольної терапії рівні аутоантитіл до прозапальних цитокінів Т-лімфоцитів IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-4, IL-13, IL-18, ФНО- $\alpha$  залишалися на позитивних значеннях, а слабо позитивний рівень аутоантитіл до IL-10 вказує на виснаження регуляторного інгібуючого контролю імунної системи патогенетичного потенціалу прозапальних цитокінів Т-лімфоцитів у цього контингенту дітей.

Таким чином у патогенезі БА у дітей беруть участь два клони антитіл: один проявляє протективну дію і спрямован на нівелювання патогенного потенціалу прозапальних цитокінів, а інший впливає на структури бронхолегеневої системи, посилюючи тяжкість перебігу бронхіальної астми у дітей.

Препарати протокольної терапії повною мірою нездатні впливати на численні

патогенетичні ланки пізньої фази алергічного процесу та аутоімунний компонент, що диктує необхідність нових підходів до розробки терапії при даній патології у дітей.

#### Висновки

1. В патогенезі БА у дітей приймають участь прозапальні цитокіни Т-лімфоцитів, рівень яких залежить від тяжкості перебігу захворювання.

2. Препарати протокольної терапії нівелюють розвиток захворювання при легкому перситууючому перебігу, блокуючи ранню фазу алергічної реакції.

3. Фармакологічний потенціал препаратів протокольної терапії знижує рівень прозапальних цитокінів у дітей зі середньотяжким персистуючим перебігом до слабо позитивних значень, що призведе до розвитку нестійкої ремісії захворювання.

Протокольна терапія в групі дітей із тяжким персистуючим перебігом БА практично не впливає на потенціал прозапальних цитокінів та прогресування перебігу захворювання, що диктує розробку нових фармакологічних підходів у даного контингенту дітей.

#### Список літератури

1. Попов ММ, Солошенко ЕМ, Чернуський ВГ. Алергічні хвороби: Керівництво для практичних лікарів. Х.: ХНУ імені В. Н. Каразіна; 2011. 291 с.
2. Лядова Т, Волобуєва О, Чурнуський В, Попов М., Летяго Г, Павлікова К. Визначення активності Т-лімфоцитів активованих бронхолегеневими антигенами та їх імунодіагностичне значення у дітей, хворих на бронхіальну астму. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2023;11:21-28. DOI: <https://doi.org/10.26565/2617-409X-2023-11-03>

3. David Male R, Stoker Peeples Jr, Viktoria Male. Immunology. Niuth edition. Elsevier; 2020. 432 p. Available from: <https://www.us.elsevierhealth.com/immunology-9780702078446.html>

4. Чернушенко ЕФ, Когосова ЛС. Иммунологические исследования в клинике. К.: Здоров'я; 1978. 159 с.

5. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2023. Available from: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)

Отримано: 17.08.2023 року  
Прийнято до друку: 09.10.2023 року

**Tetiana Liadova**<sup>A, C, D</sup>, **Olga Volobueva**<sup>A, C, D</sup>, **Viacheslav Chernusky**<sup>A, C, D</sup>,  
**Mykola Popov**<sup>A, C, D</sup>, **Hanna Letiaho**<sup>B, E</sup>, **Ksenia Pavlikova**<sup>B, E</sup>  
chernusky@karazin.ua

### INFLUENCE OF DRUGS OF PROTOCOL THERAPY ON THE PRODUCTION OF PRO-INFLAMMATORY CYTOKINES OF T-LYMPHOCYTES OF CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA

A – research concept and design; B – collection of data; C – data analysis and interpretation; D – writing the article; E – critical revision of the article; F – final approval of the article

**ABSTRACT.** At the current stage of solving the problem in the pathogenesis of atopic BA in moderate-severe and severe course of the disease, the leading role is played by pro-inflammatory cytokines of T-lymphocytes and factors of the late phase of allergic inflammation.

**Goal.** To determine the effect of the drugs of the therapy protocol recommended by GINA (2021) and the Ministry of Health of Ukraine No. 2856 on the production of pro-inflammatory cytokines in children with AD.

**Materials and methods.** The study was conducted in 106 patients with BA and 20 healthy children aged 5 to 14 years in the period of disease remission before and after therapy. The impact of the protocol therapy scheme on the production of pro-inflammatory cytokines and their antibody control in children with different degrees of severity of the course of the disease was evaluated.

**The results.** In asthma in children with a mild persistent course, protocol therapy reduces the release of mediators of the early phase of the allergic disease and the partial production of pro-inflammatory cytokines, which leads to clinical remission of the disease. With a moderately severe persistent course of AD, the influence of protocol therapy drugs reduce the level of production of pro-inflammatory cytokines to weakly positive values, which indicates incomplete control of therapy and unstable clinical remission. In severe persistent AD, protocol therapy partially reduces the production of pro-inflammatory cytokines, but does not affect the late phase of allergic inflammation and the autoimmune component of the pathogenesis of the disease.

**Conclusions.** The recommended GINA protocol therapy (2021) eliminates the early phase and does not affect the late phase of allergic inflammation and the autoimmune component. This requires the development of additional therapy for moderate and severe asthma in children.

**Key words:** bronchial asthma, children, proinflammatory cytokines, autoantibodies to cytokines, protocol therapy

**For citation:** Liadova T, Volobueva O, Chernusky V, Popov M, Letiaho H, Pavlikova K. INFLUENCE OF DRUGS OF PROTOCOL THERAPY ON THE PRODUCTION OF PRO-INFLAMMATORY CYTOKINES OF T-LYMPHOCYTES OF CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA. Actual problems of modern medicine. 2023;12:29-38. DOI: <https://doi.org/10.26565/2617-409X-2023-12-04> (in Ukrainian)

#### Information about author

**Tetiana Liadova**, MD, PhD, full professor, dean of the school of medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University, Svobody Square, 6, Kharkiv, Ukraine, 61022, e-mail: [t.lyadova@karazin.ua](mailto:t.lyadova@karazin.ua), ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-5892-2599>

**Olga Volobueva**, MD, PhD, associate professor, head of department of infectious diseases and clinical immunology, School of Medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University, School of Medicine, Svobody Square, 6, Kharkiv, Ukraine, 61022, e-mail: [o.volobueva@karazin.ua](mailto:o.volobueva@karazin.ua), ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-5569-1748>

**Viacheslav Chernusky**, MD, PhD, full professor, department of infectious diseases and clinical immunology, School of Medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University, Svobody Square, 6, Kharkiv, Ukraine, 61022, e-mail: [chernusky@karazin.ua](mailto:chernusky@karazin.ua), ORCID ID <https://orcid.org/0000-0001-5657-9486>

**Mykola Popov**, MD, PhD, full professor, department of infectious diseases and clinical immunology, School of Medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University, Svobody Square, 6, Kharkiv, Ukraine, 61022, e-mail: [mykola.m.popov@karazin.ua](mailto:mykola.m.popov@karazin.ua), ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-5759-9654>

**Hanna Letiaho**, MD, PhD, associate professor, department of pediatrics, School of Medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University, Svobody Square, 6, Kharkiv, Ukraine, 61022, e-mail: [letyago@karazin.ua](mailto:letyago@karazin.ua), ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-6327-1321>

**Ksenia Pavlikova**, MD, PhD, associate professor, department of infectious diseases and clinical immunology, School of Medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University, Svobody Square, 6, Kharkiv, Ukraine, 61022, e-mail: [k.pavlikova@karazin.ua](mailto:k.pavlikova@karazin.ua), ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-1228-4915>

#### References

1. Popov MM, Soloshenko EM, Chernuskyi VH. Alerhichni khvoroby: Kerivnytstvo dlia praktychnykh likariv. Kh.: KhNU imeni V.N. Karazina; 2011. 291 c. [in Ukrainian].
2. Liadova T, Volobueva O, Chernuskyi V, Popov M., Letiaho H., Pavlikova K. Vyznachennia aktyvnosti T-limfotsytiv aktyvovanykh bronkholehenevymy antyhenamy ta yikh imunodiahnostychno znachennia u ditei, khvorykh na bronkhialnu astmu. Aktualni problemy suchasnoi medytsyny. 2023;11:21-28. DOI: <https://doi.org/10.26565/2617-409X-2023-11-03> [in Ukrainian]
3. David Male, R. Stoker Peebles Jr., Viktoria Male. Immunology. Niuth edition. Elsevier. 2020.432 p.
4. Chernushenko EF, Kohosova LS. Ymmunohycheskye yssledovanyia v klynyke. K.: Zdorovia; 1978. 159 c. [in Ukrainian]
5. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2023. URL: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org).

Received: 17.08.2023

Accepted: 09.10.2023

**Conflicts of interest:** author has no conflict of interest to declare.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.



DOI: <https://doi.org/10.26565/2617-409X-2023-12-05>

УДК 618.13/.15-007.285-085

**М. О. Щербина**<sup>A,B,C,D,E,F</sup>, **Л. В. Потапова**<sup>A,B,C,D,E</sup>, **І. М. Щербина**<sup>A,B,C,D,E</sup>,  
**О. В. Мерцалова**<sup>A,B,C,D,E</sup>, **А. О. Чехунова**<sup>A,B,C,D</sup>  
[merts@ukr.net](mailto:merts@ukr.net)

## НОВІ ПІДХОДИ У КОРЕКЦІЇ ІМУННИХ ПОРУШЕНЬ ПРИ АДЕНОМІОЗІ

*A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті;  
 E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті*

**АНОТАЦІЯ.** Вивченню проблеми генітального ендометріозу присвячено велику кількість досліджень, проте, досі питання етіології та механізмів розвитку захворювання залишаються невирішеними. Аденоміоз вражає близько 10 % жінок репродуктивного віку, зустрічається у 30 % жінок при синдромі тазового болю і до 50 % у пацієток при жіночому безплідді. Аденоміоз протікає на фоні імунних розладів, які потребують адекватної лікувальної тактики. Одним із перспективних підходів у підвищенні ефективності лікування хворих на аденоміоз є імуноткоригуюча терапія.

**Метою роботи** стало підвищення ефективності лікування хворих на аденоміоз шляхом удосконалення діагностичної та прогностичної тактики ведення хворих на підставі вивчення патогенетичних аспектів.

**Матеріали та методи.** До дослідження включено 115 пацієток репродуктивного віку. Проведено оцінку ефективності комплексного порівняно з традиційним лікуванням. У динаміці проводилася оцінка клініко-лабораторних, інструментальних та імунологічних показників.

**Результати досліджень та їх обговорення.** Враховуючи особливості патогенетичних механізмів, які вказують на порушення клітинного і макрофагального ланок імунітету, цитокіновий дисбаланс, що сприяють розвитку захворювання та його персистенції, нами розроблено комплексний підхід до підвищення ефективності лікування хворих на аденоміоз, що має метою зниження прозапального імунологічного потенціалу. На тлі проведеного комплексного лікування відбувається зниження активності аутоімунних реакцій, нормалізація показників фагоцитарної і кислородної активності нейтрофілів і моноцитів, цитокінового дисбалансу - зниження рівня продукції прозапальних цитокінів і VEGF.

**Висновки.** На підставі отриманих результатів роботи оптимізовано підходи до лікування хворих на аденоміоз, обґрунтовано доцільність застосування імуноткоригуючих препаратів в комплексі терапії.

**Ключові слова:** аденоміоз, імунний гомеостаз, імуноткоригуюче і гормональне лікування

**Для цитування:** Щербина МО, Потапова ЛВ, Щербина ІМ, Мерцалова ОВ, Чехунова АО. НОВІ ПІДХОДИ У КОРЕКЦІЇ ІМУННИХ ПОРУШЕНЬ ПРИ АДЕНОМІОЗІ. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2023;12:39-46. DOI: <https://doi.org/10.26565/2617-409X-2023-12-05>

### Інформація про авторів

**Микола Олександрович Щербина**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри акушерства та гінекології №1, Харківський національний медичний університет, МОЗ України, 61022, Україна, Харків, пр-т Науки, 4. e-mail: [mo.shcherbina@knmu.edu.ua](mailto:mo.shcherbina@knmu.edu.ua), ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-3605-7204>

**Лілія Вікторівна Потапова**, д. мед. н., професор, професор кафедри акушерства та гінекології №1, Харківський національний медичний університет, МОЗ України. 61022,

Україна, Харків, пр-т Науки, 4. e-mail: [lv.potapova@knmu.edu.ua](mailto:lv.potapova@knmu.edu.ua), ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2022-5333>

**Ірина Миколаївна Щербина**, д. мед. н., професор, професор кафедри акушерства, гінекології №1, Харківський національний медичний університет, МОЗ України, 61022, Україна, Харків, пр-т Науки, 4. e-mail: [im.shcherbina@knmu.edu.ua](mailto:im.shcherbina@knmu.edu.ua), ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-7666-8953>

**Ольга Владиславівна Мерцалова**, професор, професор кафедри

акушерства та гінекології №1, Харківський національний медичний університет, МОЗ України, 61022, Україна, Харків, пр-т Науки, 4. e-mail: [ov.mertsalova@knmu.edu.ua](mailto:ov.mertsalova@knmu.edu.ua), ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-9967-4918>

**Анастасія Олександрівна Чехунова**, аспірант кафедри акушерства та гінекології № 1, Харківський національний медичний університет, МОЗ України, 61022, Україна, Харків, пр-т Науки, 4. e-mail: [ao.chekhunova@knmu.edu.ua](mailto:ao.chekhunova@knmu.edu.ua), ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-6509-5747>

### Вступ

Аденоміоз є одним з найбільш поширених захворювань, займаючи в структурі гінекологічної патології 3 місце, вражає близько 10 % жінок репродуктивного віку, зустрічається у 30 % жінок при синдромі тазового болю і до 50 % у пацієток при жіночому безплідді. Високий рівень захворюваності у популяції, клінічні прояви (дисменорея, порушення менструального циклу, безплідність) зумовлюють медичну та соціальну значущість цього захворювання [1, 2, 3].

Вивченню проблеми генітального ендометріозу присвячено велику кількість досліджень, проте, досі питання етіології та механізмів розвитку захворювання залишаються невирішеними. Це ускладнює вибір адекватної лікувальної тактики у пацієток з аденоміозом. Все викладене зумовлює актуальність вивчення проблеми та потребує пошуку нових підходів до діагностики, тактики ведення та профілактики захворювання [3, 4].

Численні теорії походження ендометріозу не можуть пояснити ключові моменти розвитку захворювання, а саме пенетрацію базального шару ендометрію в прилеглий міометрій. Очевидно, цей процес неможливий без участі сукупності факторів, що забезпечують виживання та проліферацію клітин ендометрію: гормони, фактори росту, цитокіни, клітини імунної системи, ендотеліальні клітини судин [5, 6]. Значне місце в дослідженнях аденоміозу займає вивчення ролі імунних факторів. Велика увага приділяється формуванню аденоміозу та ролі локальних імунних порушень, функціонуванню імунних факторів при аденоміозі, а також зміні мікрооточення проліферуючих клітин, що продукують цитокіни, хемокіни та фактори росту, що надають різноманітний вплив на патофізіологію захворювання [7, 8]. Перелічені фактори сприяють розвитку хронічного субклінічного запалення, неангіогенезу, інфільтруючого росту ендометрію в міометрій, проростання нервових волокон в ендометріодні вогнища та інших гіперпроліферативних процесів [9, 10].

Лікування аденоміозу відноситься до одного з найскладніших питань у сучасній гінекології. На нашу думку, одним із перспективних підходів у підвищенні ефективності лікування хворих на аденоміоз є імюнокоригуюча терапія. Беручи до уваги, що в патогенезі аденоміозу імунні розлади

є факторами, що сприяють розвитку захворювання та його персистування, можна вважати, що застосування імюномодуючих засобів у комплексній терапії хворих на аденоміоз є патогенетично обґрунтованим [10, 11].

**Метою роботи** стало підвищення ефективності лікування хворих на аденоміоз шляхом удосконалення діагностичної та прогностичної тактики ведення хворих на підставі вивчення патогенетичних аспектів.

### Матеріали та методи

До дослідження включено 115 пацієток репродуктивного віку, що проходили лікування на клінічних базах кафедри акушерства і гінекології №1 Харківського національного медичного університету, які поділені на 2 клінічні групи. I клінічну групу (контрольну) становили 30 (26,1 %) здорових фертильних жінок. У II клінічну групу (основну) увійшли 85 (73,9 %) хворих на аденоміоз I ступеня поширення. Середній вік пацієток становить  $33,3 \pm 2,9$  років. Серед обстежених хворих на аденоміоз з метою оцінки ефективності лікування було виділено дві підгрупи (основна та підгрупа порівняння). У підгрупі порівняння – 40 (47,1 %) пацієток, яким проводилося традиційне лікування згідно з Наказом МОЗ України №319 від 06.04.2016 р. В основній підгрупі – 45 (52,9 %) пацієток отримували комплексне (імюнокоригуюче і гормональне) лікування. Комплексна терапія включала призначення похідних нортестостерону без андрогенної активності (діногест таблетки перорально за загальноприйнятою схемою) та імюностимулятори, індуктори синтезу ендогенних інтерферонів (алоферон підшкірно, 3 ін'єкції на курс лікування). Порівнювані групи хворих були однаковими за віком та клінічними проявами захворювання. Проведено оцінку ефективності комплексного порівняно з традиційним лікуванням. У динаміці проводилася оцінка клініко-лабораторних, інструментальних та імюнологічних показників.

З метою визначення тяжкості та інтенсивності больового синдрому до та після лікування була використана Візуальна Аналогова Шкала (ВАЗ) (visual analogue scale – VAS). Ультразвукове дослідження проведено на апараті Mindrey DC-60 Esp, що дозволило оцінити: розміри матки (поздовжній, поперечний та передньозадній розміри), товщину та структуру ендометрію.

З метою уточнення діагнозу всім пацієнткам проводилася пайпель-біопсія ендометрію або гістерорезектоскопія з біопсією ендометрію, міометрію.

Фенотипування лімфоцитів проводили на проточному цитофлюориметрі FACSCalibur («Becton Dickinson», USA) за допомогою програмного забезпечення MultiSET.

Фагоцитарну активність нейтрофілів та моноцитів крові визначали цитофлюориметричним методом на проточному цитофлюориметрі FACS Calibur («Becton Dickinson», USA) [13].

Визначення концентрації IL-8, IL-18, TNF- $\alpha$ , VEGF (в сироватці крові) проводили методом ІФА за допомогою тест-системи для імуноферментного аналізу згідно методичних рекомендацій, що додаються до стандартних наборів реактивів тест-систем.

Дослідження проведені з дотриманням основних біоетичних норм і вимог Гельсінської декларації, протокол дослідження узгоджений Локальним етичним комітетом.

Статистичний аналіз проводили за допомогою програмного забезпечення GraphPad Prism 5. Отримані дані подавали у вигляді середнього вибіркового ( $M$ ) та стандартного відхилення середнього ( $\sigma$ ). Обробляли параметричними (дисперсійного аналізу, множинного порівняння за допомогою критерію Ст'юдента, коефіцієнта кореляції Пірсона « $r$ ») і непараметричними методами досліджень (критерію  $\chi^2$ -квадрат, рангового коефіцієнта кореляції Спірмена « $r$ »).

### Результати досліджень та їх обговорення

Клініко-анамнестичними особливостями пацієнток з аденоміозом I ступеня з'явилися: обтяженість родоводу патології по генітальному ендометріозу (37,6%), наявність первинної безплідності (43,5%). Дисменорея мала місце у 46,3%, порушення менструальної функції (75,3%), найпоширенішою гінекологічною патологією були запальні захворювання (хронічний ендометрит, сальпінгоофорит – у 92,9%), перенесені гінекологічні захворювання мали 95,3% пацієнток, висока частота внутрішньоматкових втручань (діагностичні вишкрібання (63,0%), операції з приводу переривання вагітності – 96,8% пацієнток. Вказані фактори можуть відігравати важливу роль у підтримці патологічних процесів в ендометрії. Екстрагенітальна патологія – часті

респіраторні захворювання (67,8%), захворювання ШКТ (50,6%), ендокринопатії (ожиріння) – 45,9%. Особливості загальної захворюваності, що поєднується з осередками локальної інфекції, можуть сприяти порушенням імунного гомеостазу.

Проведене дослідження показало, що комплексна терапія має більш ранній та стабільний клінічний ефект порівняно з традиційним лікуванням. Так, на тлі комплексної терапії відбувається більш швидке та суттєве зниження больового синдрому порівняно з традиційним лікуванням. Так, через 3 місяці від початку комплексного лікування у пацієнток незначні болі за шкалою ВАШ були відзначені у 88,9%, больовий індекс становив  $2,9 \pm 0,4$  бали, через 6 місяців лікування у цих пацієнток болі були відсутні. У групі хворих лікованих зазвичай через 3 місяці показник за ВАШ становив  $3,8 \pm 0,8$ , через 6 місяців –  $2,9 \pm 0,3$ .

У процесі терапії в обох підгрупах виявлено статистично значуще зменшення товщини «перехідної зони» через 3 та 6 місяців порівняно з результатами до лікування. Через 3 місяці після комплексного лікування порушень менструальної функції у хворих не зафіксовано, через 6 місяців порушення менструального циклу спостерігалися у 4 (8,9%) хворих. У хворих, які лікували традиційно, через 3 місяці відновлення менструальної функції спостерігалось у 65%, через 6 місяців у 82,5% хворих. Комплексне лікування призводить до більш раннього відновлення репродуктивної функції. У 24,4% хворих, які отримували комплексну терапію вагітність протягом року після лікування, під час проведення традиційного лікування – у 12,5% хворих.

Позитивна динаміка клінічного перебігу підтверджувалася поліпшенням імунологічного гомеостазу.

Дані про динаміку популяційного та субпопуляційного складу лімфоцитів представлені у таблиці 1.

Отримані результати показали, що підвищена активація клітин експресуючих CD25<sup>+</sup> і HLA<sup>+</sup> внаслідок комплексного лікування зменшилася: у 1,6 рази CD25<sup>+</sup> ( $p < 0,05$ ), у 1,3 рази HLA<sup>+</sup> ( $p < 0,05$ ), а також збільшилося число CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>-лімфоцитів у 1,3 рази ( $p < 0,05$ ). У групі хворих, лікованих традиційно показники CD25<sup>+</sup> та HLA<sup>+</sup> залишалися

підвищеними, відрізняючись від аналогічних показників контрольної групи. Підвищення регуляторних CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>-лімфоцитів

було недостовірним, що вказує на недостатній вплив традиційної терапії на імунний гомеостаз хворих.

Таблиця 1. Показники популяційного та субпопуляційного складу лімфоцитів периферичної крові у хворих на аденоміоз до і після лікування.

Table 1. The population and subpopulation composition of peripheral blood lymphocytes in patients with adenomyosis before and after treatment.

Показник,%	Контроль-на група (n=30)	Традиційне лікування (n=40)		Комплексне лікування (n=45)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
CD3 <sup>+</sup> -лімфоцити	66,7±6,7	69,5±6,4	68,3±7,1	68,5±6,9	69,4±7,2
CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> -лімфоцити	41,4±5,8	42,1±3,8	42,0±3,9	44,5±5,4	43,5±4,6
CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> -лімфоцити	22,8±3,3	23,5±3,2	24,1±2,5	23,9±3,3	22,6±2,2
CD19 <sup>+</sup> -лімфоцити	13,1±1,9	13,2±1,4	13,0±1,9	14,2±1,7	13,4±1,5
CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> -лімфоцити	10,5±1,9	10,6±1,7	9,8±1,6	10,9±1,8	9,9±1,4
CD25 <sup>+</sup> -лімфоцити	9,3±1,0	15,7±1,4*	14,3±1,3*	14,9±1,6*	9,5±1,1**.*
CD3 <sup>+</sup> HLA <sup>+</sup> -лімфоцити	14,9±1,5	20,1±2,3*	17,1±2,0**.*	19,4±2,2*	15,2±2,3**.*
CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> Foxp3 <sup>+</sup> -лімфоцити	8,3±1,1	5,8±1,0*	6,3±1,3*	6,2±0,7*	7,9±0,9**.*

Примітка: \* p<0,05 статистична значущість відмінностей із контрольною групою;

\*\* p<0,05 статистична значущість відмінностей із показниками до лікування;

\*\*\* p<0,05 статистична значущість відмінностей між групами після лікування.

Динаміка показників фагоцитарної ланки імунної системи у хворих на аденоміоз до і після лікування представлена в таблиці 2.

При оцінці показників функціональної активності нейтрофілів та моноцитів у хворих на аденоміоз, лікованих комплексно, виявлено

нормалізацію показників кисневої активності нейтрофілів та моноцитів у периферичній крові. У групі хворих, лікованих традиційно, змін порівняно з показниками до лікування не виявлено (p > 0,05).

Таблиця 2. Динаміка показників кисневої активності нейтрофілів та моноцитів периферичної крові у хворих на аденоміоз до і після лікування.

Table 2. Dynamics of oxygen activity of neutrophils and monocytes of peripheral blood in patients with adenomyosis before and after treatment.

Показники, %	Контроль-на група (n=30)	Традиційне лікування (n=40)		Комплексне лікування (n=45)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
КАН сп.	13,8±2,0	7,15±0,7*	11,2±1,1**.*	7,3±1,0*	13,4±1,9**.*
КАН ст. (E.coli)	94,3±9,5	89,1±12,5*	88,9±8,0*	88,6±9,7*	94,7±9,2**.*
КАМ сп.	4,72±0,5	4,17±0,4*	4,14±0,5*	4,13±0,5*	4,75±0,5**.*
КАМ ст. (E.coli)	56,3±7,7	72,9±7,5*	64,7±6,8**.*	73,2±8,1*	56,5±6,2**.*

Примітка: \* p<0,05 статистична значущість відмінностей із контрольною групою;

\*\* p<0,05 статистична значущість відмінностей із показниками до лікування;

\*\*\* p<0,05 статистична значущість відмінностей між групами після лікування.

У пацієнок з аденоміозом під впливом як комплексного, так і традиційного лікування рівні прозапальних цитокінів у сироватці крові (IL-18, TNF $\alpha$ ) статистично значуще знижувалися щодо параметрів до лікування ( $p < 0,05$ ) (Таблиця 3).

Таблиця 3. Динаміка рівня прозапальних цитокінів в периферичній крові до і після лікування.  
Table 3. Dynamics of the level of pro-inflammatory cytokines in peripheral blood before and after treatment.

Показники, пг/мл	Контроль-на група (n=30)	Традиційне лікування (n=40)		Комплексне лікування (n=45)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
IL-8	2,8 $\pm$ 0,4	18,5 $\pm$ 2,3*	5,11 $\pm$ 0,5***	18,2 $\pm$ 2,1*	3,2 $\pm$ 0,5***
IL-18	297,6 $\pm$ 38,0	382,4 $\pm$ 46,7*	342,2 $\pm$ 39,5***	386,5 $\pm$ 47,1*	287,5 $\pm$ 38,3***
TNF $\alpha$	0,28 $\pm$ 0,04	3,15 $\pm$ 0,5*	0,57 $\pm$ 0,04***	4,1 $\pm$ 0,6*	0,26 $\pm$ 0,03***
VEGF	74,8 $\pm$ 8,9	474,5 $\pm$ 51,9*	147,6 $\pm$ 18,4***	472,3 $\pm$ 55,0*	105,5 $\pm$ 11,2***

Примітка: \*  $p < 0,05$  статистична значущість відмінностей із контрольною групою;

\*\*  $p < 0,05$  статистична значущість відмінностей із показниками до лікування;

\*\*\*  $p < 0,05$  статистична значущість відмінностей між групами після лікування.

Під впливом комплексного лікування рівень IL-8 знизився у 1,5 рази, IL-18 – у 1,6 рази, ФНО $\alpha$ - у 1,6 рази, у групі порівняння, які отримували традиційне лікування усі показники знизилися відповідно у 1,2; 1,3 та 1,4 рази.

Аналіз динаміки рівня судинно-ендотеліального фактора у сироватці крові в результаті лікування показав статистично значуще зменшення рівня VEGF в обох групах. У хворих, які отримували комплексне лікування цей показник достовірно знизився порівняно з показником до лікування і був у 1,4 рази нижчим за показник після традиційного лікування (105,5  $\pm$  11,2 пг/мл – у групі хворих, які отримували комплексне лікування; 147,6  $\pm$  18,4 пг/мл – при традиційному лікуванні, 74,8  $\pm$  8,9 – у контрольній групі;  $p < 0,05$ ).

Отримані дані можна трактувати в такий спосіб. При початковій стадії аденоміозу функціональна активність фагоцитуючих клітин у периферичній крові знижена, а рівень прозапальних цитокінів підвищений, що свідчить про розлади системи макрофагального захисту. На тлі проведеного

комплексного лікування відбувається нормалізація цитокінового дисбалансу – зниження рівня продукції прозапальних цитокінів і VEGF. Позитивний вплив традиційної терапії прогестинами пов'язаний з індукцією стану псевдодецидуалізації з наступною блокадою проліферації, а також нормалізацією активності макрофагів та опосередковано зниженням рівня прозапальних цитокінів. Комплексна імунотропна терапія, ймовірно, зумовлює паралельний вплив на Treg-лімфоцити, запускаючи каскад адекватних цитокінових реакцій, запобігаючи розвитку аденоміозу.

### Висновки

1. Аденоміоз протікає на тлі імунних розладів, що сприяє розвитку захворювання.
2. Результати роботи підтверджують та доповнюють новими даними імунологічну концепцію розвитку аденоміозу. На підставі отриманих результатів оптимізованим підходом до лікування хворих на аденоміоз, є застосування імунотропного препарату (індуктора синтезу ендogenous інтерферонів) в комплексній терапії.

### Список літератури

1. Parazzini F, Esposito G, Tozzi L, Noli S, Bianchi S. Epidemiology of endometriosis and its comorbidities. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2017 Feb;209:3-7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.04.021>
2. Johnson NP, Hummelshoj L; World Endometriosis Society Montpellier Consortium. Consensus on current

management of endometriosis. Hum Reprod. 2013 Jun;28(6):1552-68. DOI:

<https://doi.org/10.1093/humrep/det050>. PMID: 23528916.

3. Gordts S, Grimbizis G, Campo R. Symptoms and classification of uterine adenomyosis, including the place of hysteroscopy in diagnosis. Fertil Steril. 2018 Mar;109(3):380-388.e1. DOI:

<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.01.006>

4. Нікітіна ІМ, Микитин КВ, Дядюшка ЮВ. Аналіз факторів ризику розвитку гіперпроліферативних процесів ендометрія у жінок раннього репродуктивного віку. Буковинський медичний вісник. 2022;26(2):27-31. DOI: <https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXVI.2.102.2022.5>
5. Yeung P, Gupta S, Gieg S. Endometriosis in adolescents: a systematic review. J. Endometr. Pelvic Pain Disord. 2017;9(1):17–29. DOI: <https://doi.org/10.5301/je.5000264>
6. Koninckx PR, Ussia A, Adamyan L, Wattiez A, Gomel V, Martin DC. Pathogenesis of endometriosis: the genetic/epigenetic theory. Fertil Steril. 2019 Feb;111(2):327-340. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.10.013>
7. Vannuccini S, Tosti C, Carmona F, Huang SJ, Chapron C, Guo SW, Petraglia F. Pathogenesis of adenomyosis: an update on molecular mechanisms. Reprod Biomed Online. 2017 Nov;35(5):592-601. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2017.06.016>
8. Fan YY, Chen HY, Chen W, Liu YN, Fu Y, Wang LN. Expression of inflammatory cytokines in serum and peritoneal fluid from patients with different stages of endometriosis. Gynecol Endocrinol. 2018 Jun;34(6):507-512. DOI: <https://doi.org/10.1080/09513590.2017.1409717>
9. Lin WC, Chang CY, Hsu YA, Chiang JH, Wan L. Increased Risk of Endometriosis in Patients With Lower Genital Tract Infection: A Nationwide Cohort Study. Medicine (Baltimore). 2016 Mar;95(10):e2773. DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000002773>
10. Татарчук ТФ, Калугіна ЛВ, Данилова АО, Павлова КС. Комплексний підхід до лікування больового синдрому при аденоміозі. Репродуктивна ендокринологія 2021;(3):53-60.
11. Casper RF. Progestin-only pills may be a better first-line treatment for endometriosis than combined estrogen-progestin contraceptive pills. Fertil Steril. 2017 Mar;107(3):533-536. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.01.003>
12. Соколенко ВЛ, Соколенко СВ. Прикладна імунологія. 2-е вид. Черкаси: ЛЕМАР-ПРОМ; 2015. 66 с.
13. Колісник НВ, Омелянчик ЛО. Методи лабораторної імунології. Запоріжжя: ЗНУ; 2010. 116 с.

Отримано: 17.08.2023 року  
Прийнято до друку: 12.11.2023 року

**M. O. Shcherbina**<sup>A, B, C, D, E, F</sup>, **L. V. Potapova**<sup>A, B, C, D, E</sup>, **I. M. Shcherbina**<sup>A, B, C, D, E</sup>,  
**O. V. Mertsalova**<sup>A, B, C, D, E</sup>, **A. O. Chekhunova**<sup>A, B, C, D</sup>  
[merts@ukr.net](mailto:merts@ukr.net)

## NEW APPROACHES TO THE CORRECTION OF IMMUNE DISORDERS IN ADENOMYOSIS

*A – research concept and design; B – collection of data; C – data analysis and interpretation; D – writing the article; E – critical revision of the article; F - final approval of the article*

**ABSTRACT.** A large number of studies have been devoted to the study of the problem of genital endometriosis, however, the etiology and mechanisms of the disease remain unresolved. Adenomyosis affects about 10% of women of reproductive age, occurs in 30% of women with pelvic pain syndrome and up to 50% of patients with female infertility. Numerous theories of the origin of endometriosis cannot explain the key points in the development of the disease, namely the penetration of the basal layer of the endometrium into the adjacent myometrium. This makes it difficult to choose an adequate treatment strategy for patients with adenomyosis. Treatment of adenomyosis is one of the most difficult issues in modern gynecology, one of the promising approaches in increasing the effectiveness of treatment of patients with adenomyosis is immunocorrective therapy. **The aim of the work** was to increase the effectiveness of treatment of adenomyosis patients by improving the diagnostic and prognostic tactics of patient management based on the study of pathogenetic aspects.

**Materials and methods.** 115 patients of reproductive age were included in the study. The effectiveness of complex compared to traditional treatment was evaluated. Clinical and laboratory, instrumental and immunological indicators were evaluated in dynamics.

**Research results and their discussion.** Taking into account the peculiarities of pathogenetic mechanisms, which indicate a violation of the cellular and macrophage links of immunity, cytokine imbalance, which contribute to the development of the disease and its persistence, we have developed a comprehensive approach to increasing the effectiveness of the treatment of patients with adenomyosis, which aims to reduce the pro-inflammatory immunological potential. Against the background of the comprehensive treatment, the activity of autoimmune reactions is reduced, the indicators of phagocytic and oxygen activity of neutrophils and monocytes are normalized, cytokine imbalance is reduced - the level of production of pro-inflammatory cytokines and VEGF is normalized.

**Conclusions.** Based on the results of the work, the approaches to the treatment of adenomyosis patients were optimized, the feasibility of using corrective drugs in complex therapy was substantiated.

**Key words:** adenomyosis, immune homeostasis, immunocorrective and hormonal treatment

**For citation:** Shcherbina MO, Potapova LV, Shcherbina IM, Mertsalova OV, Chekhunova AO. NEW APPROACHES TO THE CORRECTION OF IMMUNE DISORDERS IN ADENOMYOSIS. Actual problems of modern medicine. 2023;12:39-46. DOI: <https://doi.org/10.26565/2617-409X-2023-12-05> (in Ukrainian)

**Information about author**

*Mykola Scherbina*, MD, PhD, DSc, Professor Kharkiv National Medical University, Head of Department of Obstetrics and Gynecology №1, Pr-t Nauki, 4, Kharkiv, 61022, Ukraine. e-mail: [mo.shcherbina@knmu.edu.ua](mailto:mo.shcherbina@knmu.edu.ua), ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-3605-7204>

*Lilya Potapova*, MD, PhD, DSc, Professor Kharkiv National Medical University, Department of Obstetrics and Gynecology №1, Pr-t Nauki, 4, Kharkiv, 61022, Ukraine. e-mail:

[lv.potapova@knmu.edu.ua](mailto:lv.potapova@knmu.edu.ua), ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2022-5333>

*Irina Scherbina*, MD, PhD, DSc, Professor Kharkiv National Medical University, Department of Obstetrics and Gynecology №1, Pr-t Nauki, 4, Kharkiv, 61022, Ukraine. e-mail: [im.shcherbina@knmu.edu.ua](mailto:im.shcherbina@knmu.edu.ua), ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-7666-8953>

*Olga Mertsalova*, MD, PhD, DSc, Professor, Kharkiv National Medical University, Department of Obstetrics and Gynecology №1,

Pr-t Nauki, 4, Kharkiv, 61022, Ukraine. e-mail: [ov.mertsalova@knmu.edu.ua](mailto:ov.mertsalova@knmu.edu.ua), ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-9967-4918>

*Anastasiia Chekhunova*, MD, PhD student, Department of obstetrics and gynecology №1 Kharkiv National Medical University, Pr-t Nauki, 4, Kharkiv, 61022, Ukraine. e-mail: [ao.chekhunova@knmu.edu.ua](mailto:ao.chekhunova@knmu.edu.ua), ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-6509-5747>

**References**

1. Parazzini F, Esposito G, Tozzi L, Noli S, Bianchi S. Epidemiology of endometriosis and its comorbidities. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017 Feb;209:3-7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.04.021>
2. Johnson NP, Hummelshoj L; World Endometriosis Society Montpellier Consortium. Consensus on current management of endometriosis. *Hum Reprod.* 2013 Jun;28(6):1552-68. DOI: <https://doi.org/10.1093/humrep/det050>. PMID: 23528916.
3. Gordts S, Grimbizis G, Campo R. Symptoms and classification of uterine adenomyosis, including the place of hysteroscopy in diagnosis. *Fertil Steril.* 2018 Mar;109(3):380-388.e1. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.01.006>
4. Nikitina IM, Mykytyn KV, Diadiushka YuV. Analiz faktoriv ryzyku rozvytku hiperproliferatyvnykh protsesiv endometrii u zhinok rannoho reproduktyvnoho viku. *Bukovynskyi medychnyi visnyk.* 2022;26(2):27-31. DOI: <https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXVI.2.102.2022.5> (in Ukraine)
5. Yeung P, Gupta S, Gieg S. Endometriosis in adolescents: a systematic review. *J. Endometr. Pelvic Pain Disord.* 2017;9(1):17-29. doi: 10.5301/je.5000264.
6. Koninckx PR, Ussia A, Adamyan L, Wattiez A, Gomel V, Martin DC. Pathogenesis of endometriosis: the genetic/epigenetic theory. *Fertil Steril.* 2019 Feb;111(2):327-340. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.10.013. PMID: 30527836.
7. Vannuccini S, Tosti C, Carmona F, Huang SJ, Chapron C, Guo SW, Petraglia F. Pathogenesis of adenomyosis: an update on molecular mechanisms. *Reprod Biomed Online.* 2017 Nov;35(5):592-601. doi: 10.1016/j.rbmo.2017.06.016. PMID: 28693952.
8. Fan YY, Chen HY, Chen W, Liu YN, Fu Y, Wang LN. Expression of inflammatory cytokines in serum and peritoneal fluid from patients with different stages of endometriosis. *Gynecol Endocrinol.* 2018 Jun;34(6):507-512. doi: 10.1080/09513590.2017.1409717. PMID: 29308924.
9. Lin WC, Chang CY, Hsu YA. Increased Risk of Endometriosis in Patients With Lower Genital Tract Infection. *Text: electronic.Medicine Baltimore.* 2016;95(10):URL:<https://insights.ovid.com/article/00005792-201603080-00012>
10. Tatarchuk TF, Kaluhina LV, Danylova AO, Pavlova KS. Kompleksnyi pidkhid do likuvannia bolovoho syndromu pry adenomiozi. *Reproduktyvna endokrynolohiia* 2021;(3):53-60. (in Ukraine)
11. Casper RF. Progestin-only pills may be a better first-line treatment for endometriosis than combined estrogen-progestin contraceptive pills. *Fertil Steril.* 2017 Mar;107(3):533-536. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.01.003. PMID: 28162779.
12. Sokolenko VL, Sokolenko SV. *Prykladna imunolohiia.* 2-e vyd. Cherkasy: LEMAR-PROM; 2015. 66 s. (in Ukraine)
13. Kolisnyk NV, Omelianchyk LO. *Metody laboratornoi imunolohii.* Zaporizhzhia: ZNU; 2010. 116 s. (in Ukraine)

Received: 17.08.2023

Accepted: 12.11.2023

**Conflicts of interest:** author has no conflict of interest to declare.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

## REVIEW

DOI: <https://doi.org/10.26565/2617-409X-2023-12-06>

УДК 616.594.12-03-07-08

**I. Serbina**<sup>A, B, C, D, F</sup>, **K. Khobzei**<sup>B, C</sup>, **T. Liadova**<sup>E, F</sup>, **O. Litus**<sup>E</sup>,  
**S. Vozianova**<sup>E</sup>, **Y. Andrashko**<sup>E</sup>, **S. Galnykina**<sup>E</sup>, **T. Sviatenko**<sup>E</sup>,  
**I. Svistunov**<sup>E</sup>, **O. Syzon**<sup>E</sup>, **I. Kadyhrob**<sup>B, C</sup>, **Y. Ovcharenko**<sup>A, B, C, D, F</sup>  
[serbinaim@gmail.com](mailto:serbinaim@gmail.com)

## CLINICAL GUIDELINES OF UKRAINIAN HAIR RESEARCH SOCIETY. DIAGNOSIS AND TREATMENT OF ALOPECIA AREATA

*A – research concept and design; B – collection and/or assembly of data; C – data analysis and interpretation; D – writing the article; E – critical revision of the article; F – final approval of the article*

**ABSTRACT.** Alopecia areata is an immune-mediated disease resulting from the interaction of genetic factors and exogenous triggers, leading to the activation of the Janus Kinases - Signal Transducer and Activator of Transcription signaling pathway, the formation of non-specific autoimmune inflammation and disruption of immune tolerance of hair follicles. Alopecia areata has an unpredictable course with a non-scarring type of hair loss, it can affect the hair part of the head and/or hair in other areas, it can be manifested by damage to the nail plates. The psychotraumatic impact of this disease can be compared to the consequences of life-threatening or disabling diseases. For this reason, the degree of negative impact of alopecia areata on the quality of life may not correlate with the objective condition of patients, which is often not taken into account in the diagnosis and treatment of the disease. Despite the variety of treatment options available, achieving effective and safe disease control is not always straightforward. Treating patients with alopecia areata and comorbid conditions can be particularly challenging and may require close collaboration between specialists from various fields. For these and other reasons, there is significant dissatisfaction among patients regarding alopecia areata and its treatment. The systematic organization, unification, and adaptation of modern knowledge about alopecia areata have led to the creation of two algorithms: a diagnostic algorithm and a therapeutic algorithm. These algorithms provide a differentiated approach to patient management, with age, disease severity, clinical form, disease activity stage, comorbid pathology, prognostic factors, and patient quality of life taken into account. Agents with immunosuppressive action belong to the main group of drugs in the treatment of alopecia areata, according to the antigenic concept of the pathogenesis of the disease. Ongoing work is being done to update treatment protocols to include JAK inhibitors and other preparations, taking into based on new developments and the expanding pharmaceutical market.

**Keywords:** alopecia areata, autoimmunity, quality of life, guidelines, algorithm, diagnosis, treatment

**Для цитування:** I. Serbina, K. Khobzei, T. Liadova, O. Litus, S. Vozianova, Andrashko Y., Galnykina S., Sviatenko T., Svistunov I., Syzon O., Kadyhrob I., Ovcharenko Y.. CLINICAL GUIDELINES OF UKRAINIAN HAIR RESEARCH SOCIETY. DIAGNOSIS AND TREATMENT OF ALOPECIA AREATA. Actual problems of modern medicine. 2023;12:47-68. DOI: <https://doi.org/10.26565/2617-409X-2023-12-06>

**INFORMATION ABOUT AUTHORS**  
*Inessa Serbina*, MD, PhD, Professor at the department of infectious diseases and clinical immunology, medical faculty of V. N. Karazin Kharkiv National University, 6 Svobody sq., Kharkiv, Ukraine, 06122, e-mail: [serbinaim@gmail.com](mailto:serbinaim@gmail.com). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7870-206X>.

*Kuzma Khobzei*, graduate student of the department of infectious diseases and clinical immunology, medical faculty of V. N. Karazin Kharkiv National University,

dermatovenerologist, trichologist, chief physician of Khobzei Clinic, Kyiv, Ukraine. e-mail: [khobzey@gmail.com](mailto:khobzey@gmail.com). ORCID ID <https://orcid.org/0009-0002-2879-9240>.


*Tetyana Liadova*, MD, PhD, Professor of the department of infectious diseases and clinical immunology, Dean of the medical faculty, V. N. Karazina Kharkiv National University, Svobody Square, 6, Kharkiv, Ukraine, 61022, e-mail:

[t.lyadova@karazin.ua](mailto:t.lyadova@karazin.ua), ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-5892-2599>.

*Oleksandr Litus*, MD, PhD, Professor, Head of the department of dermatovenerology, allergology, clinical and laboratory immunology of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv. e-mail: [aleksandr.litus@gmail.com](mailto:aleksandr.litus@gmail.com). ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-3708-2666>.

*Svitlana Vozianova*, MD, PhD, Professor, Professor of the department of

© Serbina I., Khobzei K., Liadova T., Litus O., Vozianova S., Andrashko Y., Galnykina S., Sviatenko T., Svistunov I., Syzon O., Kadyhrob I., Ovcharenko Y.

 This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License 4.0.



dermatovenerology, allergology, clinical and laboratory immunology of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv. e-mail: s.vozianova@gmail.com ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-6445-3442>.

*Yuriy Andrashko*, MD, PhD, Professor, Head of the department Skin and Venereal Diseases of the Uzhhorod National University. e-mail: andrashkoy@gmail.com. ORCID ID <https://orcid.org/0000-0001-8608-6754>.

*Svitlana Galnykina*, MD, PhD, Professor, Professor of the department of infectious diseases with epidemiology, skin and venereal diseases of the I. Gorbachevsky Ternopil National Medical University. e-

mail: dr.lana08@yahoo.com. ORCID ID <https://orcid.org/0000-0003-2062-5529>.

*Tetiana Sviatenko*, MD, PhD, Professor, Head of the department of Skin and Venereal Diseases of the Dnipro State Medical University. e-mail: tatsvyatenko@gmail.com. ORCID ID <https://orcid.org/0000-0003-4303-2937>.

*Igor Svistunov*, MD, PhD, Professor, Professor of the department of dermatovenerology, allergology, clinical and laboratory immunology of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv. e-mail: svistunov.iv@gmail.com. ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-3916-354X>.

*Orysa Syzon*, MD, PhD, Professor, Head of the department of dermatology,

venereology of the Danylo Halytskyi Lviv National Medical University. e-mail: syzon-orysa@ukr.net. ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-7011-2521>.

*Iryna Kadyhrob*, PhD, associate professor of the department of infectious diseases and Clinical Immunology, V. N. Karazin Kharkiv National University, 6 Svobody sq., Kharkiv, Ukraine, 06122, e-mail: kadyhrob13@gmail.com. ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-2551-0256>

*Yuliya Ovcharenko*, MD, PhD, Professor at the department of infectious diseases and clinical immunology, V. N. Karazin Kharkiv National University, 6 Svobody sq., Kharkiv, Ukraine, 06122, e-mail: ukrhrs@gmail.com. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2412-2251>.

## Introduction

Alopecia areata (AA) is a chronic recurrent autoimmune inflammatory disease mediated by T-lymphocytes in conditions of impaired immune tolerance of hair follicles and activation of the Janus Kinases - Signal Transducer and Activator of Transcription (JAK-STAT) signaling pathway. The manifestation and clinical diversity of AA are influenced by a complex combination of triggers and genetic factors. The disease has an unpredictable course with a non-scarring pattern of hair loss, which can affect the scalp and/or other areas of the body, including nail involvement. It is characterized by various psychosocial disturbances, social maladjustment, and a significant reduction in the quality of life of patients [6, 56].

### Epidemiological characteristics, genetic factors, and the immunopathogenesis

According to epidemiological studies conducted in various countries, approximately 1.7% of the population suffers from AA, with prevalence ranging from 0.1 % to 0.2 % worldwide. AA can start at any age, but it typically presents before the age of 40. Most commonly, patients between the ages of 10 and 25 are affected (60 %). Recent research indicates that 1-2% of individuals with AA are younger than 2 years old, and 21-24 % are under the age of 16. AA is rare in adults over the age of 60 [60, 66].

Most patients experience more than one episode of the disease. Recurrence can occur as small, localized patches of hair loss or large areas of hair loss with complete hair loss. Severe forms of AA, such as total alopecia (TA) and universal alopecia (UA), can manifest even during the first

episode of the disease. Approximately 5-10% of patients with patchy alopecia develop complete scalp hair loss (TA), and in 1-2% of cases, there is complete loss of hair on the scalp and body (UA) [33].

For localized AA, the rate of spontaneous remission is 30-50 % within the first 6-12 months of the disease, with complete disappearance observed in 66 % of patients within 5 years. For TA, the rate of spontaneous remission is less than 10%. Over 20 years, 100% of patients with AA experience disease recurrence [38, 56, 73, 76]. The lifetime risk of developing AA in relatives with the condition is 7.1% for siblings, 7.8 % for parents, and 5.7% for offspring [14].

AA is a disease involving complex interactions between different genes. External environmental factors, including the influence of pro-inflammatory substances, and possibly other modulators, such as neurogenic, metabolic, endocrine disorders, allergic conditions, and infectious agents, play a significant role in the manifestation of genetic susceptibility to AA. During the COVID-19 pandemic, an increasing number of patients reported recurrences or new manifestations of AA after infection or vaccination [7].

The disease is characterized by polygenic inheritance. Complex interactions between the environment and genes determine the onset and manifestations of the disease for each individual (type of hair loss and disease severity) [9]. Polymorphisms of genes such as IL2RA and TNF/LTA [65], SPATA5 on chromosome 4 [32], and certain SNPs, STX17, Cxcr3, Cxcl9, Cxcl10, CTLA4, PRDX5, and IKZF4/ERBB3,

as well as TNF- $\alpha$ -308G/A [13,52,53], have been associated with AA. Polymorphisms of the IL-17A and IL-17RA genes (IL-17A receptor) have also been identified [49]. These results indicate that the pathological presentation of antigens and the regulation of autoimmunity may play an important role in the initiation of AA.

Recently, multiple genetic polymorphisms, such as short tandem repeat (STR) polymorphisms and copy number variants (CNVs), have been investigated and are implicated in the pathogenesis of AA. Additional loci with genes related to the apoptosis activation pathway, regulatory T-cells (Treg), and JAK-STAT signaling, some of which are involved in the development of other autoimmune diseases, have been identified [55, 61].

Cytokines are considered a mediator in the formation of the pathophysiological stage of autoimmune reactions in AA, disrupting the mechanisms that maintain immune tolerance in hair follicles [16, 36]. New evidence suggests the significance of the JAK-STAT signaling pathway in the development of AA. CD8<sup>+</sup> T cells + NKG2D produce IFN- $\gamma$ , which binds to its receptor on the surface of hair follicles in AA and activates the JAK1/2 - STAT1 pathway. This, in turn, leads to the production of IL-15, which, by binding to its receptor on the surface of T cells, activates JAK1/3 - STAT5 and induces the production of IFN- $\gamma$ , maintaining immune inflammation. Biopsy analysis of the skin of AA patients has revealed the overexpression of JAK3, although to a lesser extent than JAK1 and JAK2 [58, 63, 78].

### **Stress, neuroinflammation and adaptive regulatory mechanisms**

The persistent nature of immune disorders, the connection between the development and recurrence of the dermatosis with psychotraumatic factors, indirectly indicates the inadequacy of the adaptive potential of patients [51]. The skin and hair follicles have a local neuroendocrine axis similar to the hypothalamo-pituitary-adrenal system. During periods of stress, the axis is activated to release corticotropin-

releasing hormone, substance P, nerve growth factor, leading to degranulation of mast cells, accelerating the catagenic regression of hair follicles, and possibly promoting neurogenic inflammation, which results in the loss of immune privilege in hair follicles [12, 43, 77].

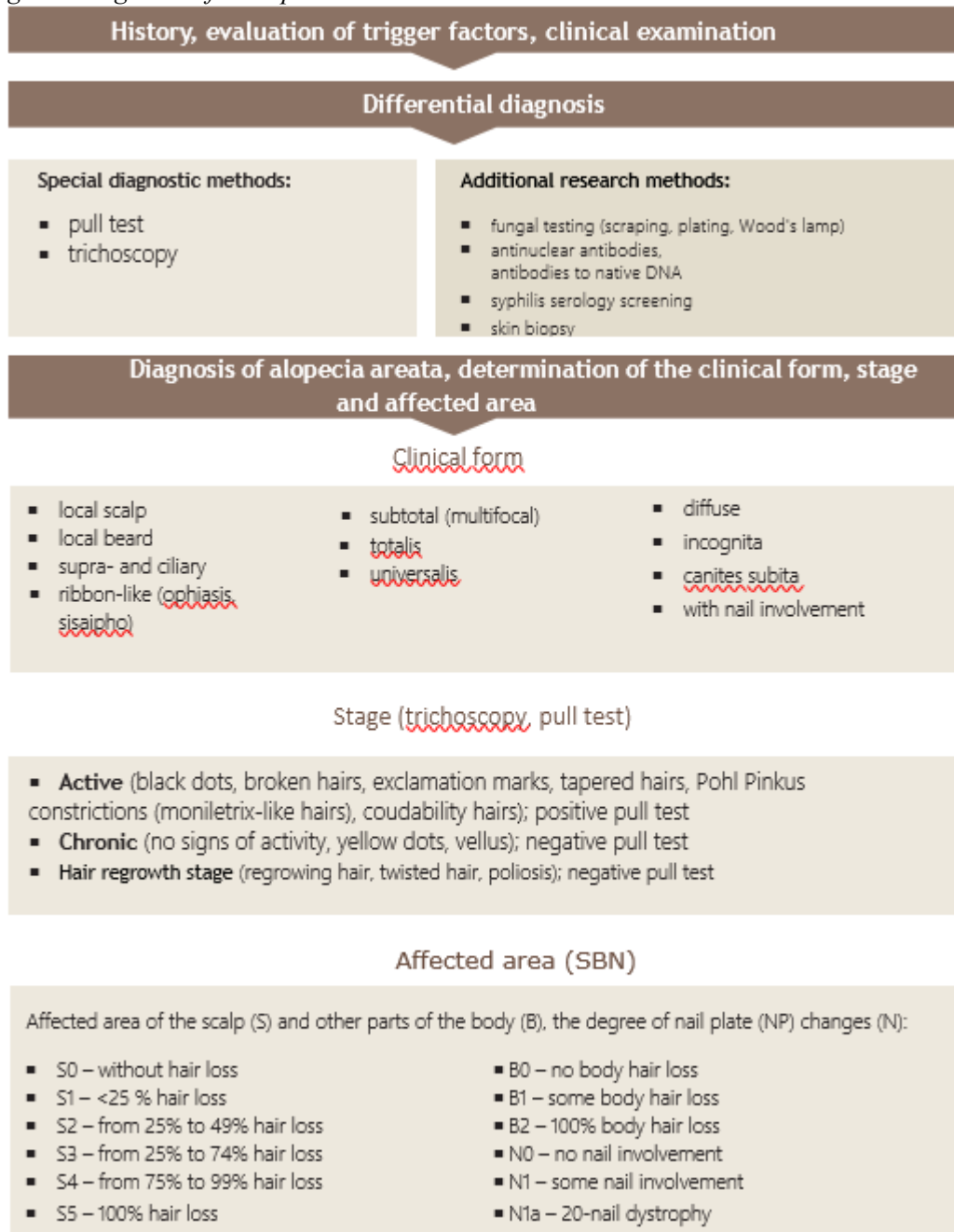
The controversial issue is whether stressful events in life can contribute to the development of AA. There have been documented cases where psychosocial stress clearly preceded the onset or recurrence of AA. However, it is challenging to objectively distinguish stress as a real trigger of the disease from distress caused by the disease, which can retrospectively and mistakenly be identified as the cause of hair loss in AA. It can be assumed that even if stressors play a minimal role in the onset of AA, anxiety and depression directly caused by different forms of AA may negatively affect the course of the disease through stress mediators. For such patients, particularly those with pathological adaptation disorders, an avoidant behavior is typical. AA often leads to the development of anxiety and depressive reactions, as well as social phobias related to low self-esteem. Thus, one can speak of the existence of a vicious circle: stress - AA - the patient's psychosocial status - AA - stress [12, 15].

### **Diagnosis**

A unified diagnostic algorithm should be used for diagnosing AA to determine the clinical form, disease severity, stage of activity, comorbid pathology, quality of life index, and prognostic factors for a severe course, which are important criteria for prescribing differentiated therapy (Table 1.).

The unified examination protocol for patients with AA enables more effective disease monitoring, and the outpatient card, developed in accordance with international recommendations, contains data with epidemiological and prognostic significance, as well as key stages in disease progression. This approach to AA patients improves patient management and medical care and serves as the foundation for the All-Ukrainian register of AA patients [1].

Table 1. Diagnostic algorithm for alopecia areata





### ***Clinical Forms and Stages of the Pathological Process***

Clinical examination reveals alopecia foci, presented as completely hairless areas on hair bearing skin (scalp, eyebrows, eyelashes, body) with marked boundaries, smooth surface, without signs of scaling, infiltration, and atrophy. Depending on the area and extent of involvement, the following clinical forms of AA are distinguished: localized scalp and beard, supra- and ciliary, ribbon-like (ophiasis and sisaipho), subtotal, TA, UA, diffuse, incognita, canites subita.

Clinical forms can transform from one to another, especially in cases of severe disease. In some cases, there may be spontaneous hair regrowth, while in others, there are severe, therapy-resistant forms or cases where hair regrowth occurs only with continuous treatment, and hair falls out again within a few days after treatment is stopped. Nail involvement in AA is not a constant feature. The frequency of nail involvement accompanying AA ranges from 7 % to 66 % [9]. Nail damage can occur before, during, or after hair loss.

In clinical presentation of AA, successive stages are distinguished: active, chronic and hair regrowth. It is noted that the disease duration often does not correlate with the activity of the pathological process [34].

### ***Special Diagnostic Methods***

Special diagnostic methods (hair pull test, trichoscopy, and, if necessary, biopsy) are auxiliary for differential diagnosis and are key to determining the stage of the pathological process.

Trichoscopy reflects the pathophysiological process of AA, with markers being almost the same for all clinical subtypes, while the main differences are determined by disease activity. Observing the dynamics of the process in the affected areas is the basis for the differential diagnosis of AA, providing additional evidence for prognosis and treatment efficiency [68].

In the active stage of AA, trichoscopy shows features such as black dots, broken hair, exclamation mark hairs, coudability hair, and monilethrix-like hair, which reflect the dystrophic process. The absence of the above-

mentioned signs of dystrophic activity is the main criterion for the chronic stage. However, yellow dots and vellus hairs are variables – not specific, but characteristic signs of this stage. According to Rudnicka et al, the number of yellow dots is proportional to patient's age and usually is uncommon in prepubertal children and elderly patients [68]. They may be absent in patients with a duration of AT and AU for more than 5 years, which is an unfavorable prognostic factor for treatment response. Vellus hair is also considered a marker of disease severity. Their presence in the chronic stage indicates the inability of the hair follicle to produce terminal hair.

Trichoscopy also reveals signs of hair regrowth, such as vertically grown and coiled hairs ("pigtail" hair), which may be observed in the presence of long-standing active disease. "Pigtail" hairs, coiled into oval or round shapes with pointed ends, indicate the regeneration of terminal hair from partially damaged hair follicles [68]. The regrowth of unpigmented vellus hairs in areas of alopecia regression is a well-known feature. It should be noted that AA usually does not affect white or gray hair. After regrowth, initially, unpigmented hair shafts appear, and their repigmentation occurs later in the presence of clinical and trichoscopic signs of poliosis [1].

The trichoscopic pattern of diffuse forms of AA reflects the peculiarities of the pathophysiological processes of these patterns and demonstrates differences from the characteristics of the classic forms of the disease described above. AA incognita (AAI) due to diffuse thinning, more noticeable in the androgen-dependent area, may clinically resemble not only telogen effluvium but also androgenetic alopecia (AGA). According to the study by Tosti et al, AGA was identified in 95.23% of cases of AAI [72]. These data may be associated with Reborna's hypothesis, which confirms that the concealed form is more common in patients with AGA since they have a high proportion of hair follicles in the telogen phase and a small number of hair follicles in the anagen phase with high mitotic activity [64].

The role of trichoscopy in AAI was first described by Tosti et al, who documented the presence of diffuse yellow dots in 95% of patients [72]. Another trichoscopic feature of AAI is short regrowing hair. In a small number of patients, hair in the shape of an exclamation mark, black dots, and dystrophic hair were found, confirming that this form is a variant of AA. According to Inui et al [42], the trichoscopic combination of yellow dots and/or short regrowing hair is characterized by a diagnostic sensitivity for the concealed form of AA at the level of 96 %.

Among the characteristic trichoscopic features of the diffuse form of AA are black dots and diffuse yellow dots. In this case, black dots result from acute damage to the hair follicles not grouped in clusters but spread over the entire scalp surface [72].

Biopsy - the histological picture depends on the stage of the disease. Peribulbar lymphocytic infiltration in the form of a "swarm of bees" characterizes the acute period of the disease. A significant proportion of hairs are in the catagen and telogen phases (up to 50%). During the chronic phase of the process, hair follicles undergo miniaturization with minimal or absent inflammation [9].

#### **Severity Assessment**

The Severity of Alopecia Tool (SALT), a mathematically based tool to assess the severity of scalp baldness, was developed by Olsen and Canfield. In terms of alopecia, the SALT score ranges from 0% to 100%. (complete hair loss). SALT ALT 0-30% denotes a mild case of AA, SALT 31-50% a moderate case, and SALT > 51% a severe case. An international consensus of hair research experts has developed a special standardized SBN system that allows objectifying the assessment of hair loss - S (Scalp), body - B (Body), nail plate damage - N (Nail), and controlling the treatment effectiveness [57]. The SBN scale was used to determine the severity of AA, considering hair loss on the scalp, other parts of the body, and nail plate involvement [1]:

▪ **Mild:**  $S_1B_0N_0$ ,  $SoB_1N_0$ , which corresponds to AA clinical forms: local of scalp, beard, ciliary and supraciliary;

**Moderate:**  $S_1B_{0-1}N_{0-1a}$ , which corresponds to AA clinical forms: - local of scalp, beard or ciliary and supraciliary (+ damage to the nail plates and/or other parts of the body);  $S_2B_0N_0$ , which corresponds to AA clinical forms: ribbon-like forms (ophiasis, sisaipho), subtotal (multifocal), diffuse, incognita, canites subita;

**Severe:**  $S_2B_{1-2}N_0 - S_2B_0N_{1-1a} - S_2B_{1-2}N_{1-1a}$ , which corresponds to AA clinical forms: ribbon-like forms (ophiasis, sisaipho), subtotal (multifocal), diffuse, incognita, canites subita ( $\pm$  damage to the nail plates, other parts of the body);  $S_3B_{0-2}N_{0-1a} - S_5B_{0-2}N_{1-1a}$ , which corresponds to AA clinical forms: subtotal (multifocal), total, universal ( $\pm$  damage to the nail plates, other parts of the body).

In order to assess the severity of AA, in addition to the area of the scalp lesion and the involvement of other parts of the body and nails, the duration of the pathological process, torpidity to therapy, and quality of life are important. Thus, the ciliary and supraciliary forms, according to the area of the lesion, represent to mild severity, but a significant decrease in the quality of life of the patient with this localization of the disease, as well as the lack of response only to local therapy, is the rationale for assessing them as moderate, and in some cases, severe degree of AA and requires the appointment of appropriate systemic therapy.

Thus, the ciliary and supraciliary forms, according to the area of the lesion, represent to mild severity, but a significant decrease in the quality of life of the patient with this localization of the disease, as well as the lack of response only to local therapy, is the rationale for assessing them as moderate, and in some cases, severe degree of AA and requires the appointment of appropriate systemic therapy.

#### **Differential diagnosis**

The clinical heterogeneity of AA poses difficulties in diagnosing this condition. Trichotillomania, trichomycosis, lupus erythematosus, and, in pediatric patients, congenital triangular alopecia and aplasia cutis are all differential diagnoses for local and multifocal AA. The reticular form must be distinguished from secondary syphilis; the ribbon-like AA from frontal fibrosing alopecia; and diffuse forms of AA from

anagen effluvium of various origins and androgenetic alopecia. In pediatric cases, AT and AU may be distinguished from congenital hypotrichosis, universal atrichia, hereditary vitamin D-resistant rickets, and syndromal alopecia [1, 25, 68, 70].

### ***Comorbid pathology***

Evaluating comorbid conditions is a significant step in the diagnosis and can provide important etiological information, indicating a cause-and-effect relationship between different diagnoses in AA, which may necessitate therapy adjustments, offer insights into the clinical prognosis, and potential additional triggers.

Possible associations of AA with autoimmune diseases such as thyroid disorders exist, but the presence of thyroid antibodies in the blood doesn't necessarily correlate with the severity of AA; vitiligo; psoriasis; rheumatoid arthritis, discoid lupus erythematosus, atopy, although atopic constitution is considered a prognostic sign of an earlier onset with a tendency to develop severe forms of the disease; ophthalmological disorders (corneal opacity, fundus changes); Down syndrome; Addison's disease; autosomal recessive autoimmune polyglandular syndrome; chronic hypoparathyroidism; autoimmune adrenal insufficiency; celiac disease; ulcerative colitis, metabolic disorders, and others [1, 37, 62].

A high frequency of psychiatric/psychological comorbid pathology, such as anxiety disorders, depression, and sleep disturbances, has been observed among AA patients. The "distortion effect" of the dermatosis is considered a factor that triggers a spectrum of "secondary" psychological disorders [15, 57].

The first systematic examination of comorbid conditions in AA was conducted by Ikeda T. (1965), who classified the types of diseases into prehypertensive, atopic, autoimmune, and mixed categories [41].

### ***Laboratory and instrumental methods of examination***

Dermatological symptoms play a dominant and indicative role in diagnosing AA. However, determining the status of organs and systems whose disturbances most often correlate with AA is also essential. There are no screening laboratory tests for AA. Laboratory and instrumental methods are used as needed (based on complaints and clinical manifestations) and help identify comorbid pathology [21, 22, 40] (Table 1).

### ***Assessing the impact of alopecia areata on quality of life***

Under conditions of relatively minor changes in physical health, AA significantly impairs the emotional and social aspects of quality of life, often leading to depression, dysmorphophobia, and, in some cases, suicide attempts.

To assess psychosocial disorders in patients, the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) is used, the scoring of which allows to identify the degree of disorders and provide timely correction. A score of 8-10 points indicates subclinical depression, while 11 points or higher correspond to clinically pronounced anxiety and depression [79].

The extent of AA's negative impact on quality of life is not always directly related to the objective condition of patients, which is often not considered during the diagnosis and treatment of the disease. Furthermore, there is a discrepancy between the perception of AA by the patient and the physician. As a result, standard indicators used to assess the severity, such as the percentage of hair loss, inadequately describe the level of psychological stress in AA patients.

The Dermatology Quality of Life Index (DLQI) is the most widely used tool for assessing the quality of life in AA patients due to its high objectivity and reliability [27,31]. A score of 0-1 is interpreted as no impact of the skin condition on the patient's quality of life; 2-5 points indicate a slight impact; 6-10 points indicate a moderate impact; 11-20 points indicate a significant impact; and 21-30 points indicate a very significant impact on the quality of life [67].

### ***Determining prognostic criteria for a severe course***

Predicting the course and response to therapy in AA is very challenging, so determining criteria for a severe disease is important. Prognostic criteria for a severe course of AA include early age of onset (before puberty); TA, UA, or linear forms; nail involvement; body hair loss in localized forms on the scalp; disease duration of more than 5 years; the presence of atopy; a positive family history; and the presence of other autoimmune diseases [1, 18].

### ***Principles therapy***

When selecting treatment for AA, criteria such as age, severity, disease activity stage, and quality of life indicators should be considered. It is important to balance the risk of side effects of medications with the expected therapeutic effect (Table 2).

In AA treatment, it is important to consider the following: the disease does not pose a direct threat to the patient's overall health; in localized forms, spontaneous hair regrowth can occur within a year after the onset of the disease even without treatment; the impact of the disease on the physical and emotional state of the child and adult, including aspects such as self-confidence and social relationships; the evaluation of the patient's quality of life; and the system of measures to overcome anxiety, disappointment, feelings of helplessness, and guilt in parents, which should be part of a comprehensive approach to the treatment of children with AA; comorbid pathology in AA.

Extremely important in assessing the effectiveness of AA treatment with different methods (results determined after 6 months of therapy) is to focus on the dynamics of the Quality of Life Index.

Leaving AA untreated (a "wait-and-see" approach) is an acceptable option and probably the most appropriate in certain cases of AA due to the following facts: spontaneous remission occurs in 80% of patients with limited focal hair loss within a short period (<1 year); patients with severe forms of AA may undergo

various types of therapy for an extended period without any improvement; the prognosis for a protracted course of severe AA is unfavorable, and in such patients, the best option may be the use of wigs (prostheses) rather than continuing therapy, which is unlikely to be effective.

### ***Methods of treatment***

In the modern arsenal of AA therapy, both strong acting pathogenetic pharmacological agents and various adjuvants are included. According to the antigenic concept of AA pathogenesis, glucocorticoids (GCS) and other immunosuppressive drugs belong to the main group of drugs for pathogenetic therapy [13, 57].

### ***Topical therapy***

Topical glucocorticoids (Class B, Level of Evidence 2+)

Topical glucocorticoids (TGCS), due to their simplicity and convenience of use, are considered "first-line" therapy for both adults and children with mild to moderate AA, either as monotherapy or in combination with other forms of treatment. In adults with severe AA, TGCS are considered as adjunctive to systemic treatments [8]. The most commonly used is 0.05% clobetasol propionate, a super-potent steroid, available in the form of ointment, lotion, foam, or shampoo. Betamethasone dipropionate 0.05% in the form of cream was found to be an effective treatment for AA patients [24].

In the developed algorithm, different TGCS are prescribed depending on the patient's age. For children up to 6 years old, strong-acting steroids are used, such as hydrocortisone 17-butyrate and mometasone furoate. For ages 7-12, mometasone furoate and betamethasone dipropionate (Class III and IV, very strong) are prescribed, while for ages 13-18, betamethasone valerate, betamethasone dipropionate, and clobetasol propionate (Class III and IV, very strong) are preferred. In adults, highly active TGCS (clobetasol propionate) are favored. A switch to less active TGCS may be considered to avoid skin atrophy.



Table 2. Therapeutic algorithm for alopecia areata

<b>Group of patients aged 0-6 years.</b>	
<b>Mild, moderate, and severe</b>	
Active stage	Chronic stage
TGCS	TGCS
From 6 months: hydrocortisone 17-butyrate 0.1% From 2 years: mometasone furoate 0.1%.	From 6 months: hydrocortisone 17-butyrate 0.1% From 2 years: mometasone furoate 0.1%. Topical minoxidil 2% once a day.
Lack of therapeutic effect for 6 months: a "wait-and-see" approach.	
<b>Group of patients aged 7-12 years</b>	
<b>Mild</b>	
Active stage	Chronic stage
TGCS	TGCS
Mometasone furoate 0.1%, betamethasone dipropionate 0.05%.	Mometasone furoate 0.1%, betamethasone dipropionate 0.05%. Topical minoxidil 2% twice a day.
<b>Moderate</b>	
Active stage	Chronic stage
TGCS	TGCS
Mometasone furoate 0.1%, betamethasone dipropionate 0.05%.	Mometasone furoate 0.1%, betamethasone dipropionate 0.05%. Topical minoxidil 2% twice a day.
Lack of therapeutic effect for 6 months: a "wait-and-see" approach, hair replacement system, psychological support, social adaptation	
<b>Severe</b>	
Active stage	Chronic stage
Systemic GCS	TGCS
Per os: prednisolone 0.4–0.6 mg/kg/day with a gradual dose reduction, 3–6 months (methylprednisolone at an equivalent dose); ± TGCS: mometasone furoate 0.1%; betamethasone dipropionate 0.05%	Mometasone furoate 0.1%, betamethasone dipropionate 0.05%. Topical minoxidil 2% twice a day.
Lack of therapeutic effect for 6 months: a "wait-and-see" approach, hair replacement system, psychological support, social adaptation	
<b>Group of patients aged 13-18 years</b>	
<b>Mild</b>	
Active stage	Chronic stage
TGCS	TGCS
Betamethasone valerate, betamethasone dipropionate 0.05%, clobetasol propionate 0.05% ± Intralesional GCS (suspension of betamethasone sodium phosphate/betamethasone dipropionate 1 ml; eyebrow area: 0.2 ml; suspension of triamcinolone acetonide 5–10 mg/ml; eyebrow area: 2.5 mg/ml)	Betamethasone valerate, betamethasone dipropionate 0.05%, clobetasol propionate 0.05% ± Intralesional GCS (suspension of betamethasone sodium phosphate/betamethasone dipropionate 1 ml; eyebrow area: 0.2 ml; suspension of triamcinolone acetonide 5–10 mg/ml; eyebrow area: 2.5 mg/ml). Topical minoxidil 5% twice a day.

<i>Continuation of Table 2</i>	
Lack of therapeutic effect for 6 months: refer to therapy for a moderate degree	
<b>Moderate</b>	
Active stage	Chronic stage
Intralesional GCS*	Intralesional GCS*
(suspension of betamethasone sodium phosphate/betamethasone dipropionate 1 ml; brow area: 0.2 ml; suspension of triamcinolone acetonide 2.5–10 mg/ml; brow area: 2.5 mg/ml). ± TGCS: betamethasone valerate, betamethasone dipropionate 0.05%, clobetasol propionate 0.05%. Systemic GCS**: prednisolone 0.4–0.6 mg/kg/day per os with a gradual dose reduction, 3–6 months (methylprednisolone in equivalent dose).	(suspension of betamethasone sodium phosphate/betamethasone dipropionate 1 ml; brow area: 0.2 ml; suspension of triamcinolone acetonide 5–10 mg/ml; brow area: 2.5 mg/ml). ± TGCS: betamethasone valerate, betamethasone dipropionate 0.05%, clobetasol propionate 0.05%. Topical minoxidil 5% twice a day.
Lack of effect from the therapy for 6 months: see therapy for severe degree	
<b>Severe</b>	
Active stage	Chronic stage
Systemic GCS	Steroid-sparing therapy
Prednisolone at a dose of 0.4-0.6 mg/kg/day with a gradual dose reduction over 3-6 months (or methylprednisolone in an equivalent dose) is recommended. ± TGCS: betamethasone valerate, betamethasone dipropionate 0.05%, clobetasol propionate 0.05%.	Prednisolone 15 mg/day in combination with concurrent methotrexate at a dose of 10-15 mg/m <sup>2</sup> of body surface area per week for 6-8 months is recommended. ± TGCS: betamethasone valerate, betamethasone dipropionate 0.05%, clobetasol propionate 0.05% Topical minoxidil 5% twice a day.
Lack of therapeutic effect for 6 months: a "wait-and-see" approach, hair replacement system, psychological support, social adaptation	
<b>Adults (18 years and older)</b>	
<b>Mild</b>	
Active stage	Chronic stage
TGCS	TGCS
Clobetasol propionate 0.05%. ± Intralesional GCS.	Clobetasol propionate 0.05%. ± Intralesional GCS. Topical minoxidil 5% twice a day.
DLQI > 10. lack of therapeutic effect for 6 months: see therapy for moderate severity	
<b>Moderate</b>	
Active stage	Chronic stage
Intralesional GCS *	Intralesional GCS *
± TGCS: clobetasol propionate 0.05%. Systemic GCS:** Per os: prednisolone 0.4–0.6 mg/kg/day with a gradual dose reduction, 3–6 months (methylprednisolone in equivalent dose); Dexamethasone 0.1 mg/kg/day on two consecutive days per week, 8–12 months; Intramuscularly: suspension of betamethasone dipropionate and betamethasone sodium phosphate 1–2 ml with a 3–4 week interval, 3–6 months; Triamcinolone acetonide suspension 40 mg/ml with a 4-week interval, 3–6 months.	± TGCS: clobetasol propionate 0.05%. Systemic GCS:** Per os: prednisolone 0.4–0.6 mg/kg/day with a gradual dose reduction, 3–6 months (methylprednisolone in equivalent dose); Dexamethasone 0.1 mg/kg/day on two consecutive days per week, 8–12 months; Intramuscularly: suspension of betamethasone dipropionate and betamethasone sodium phosphate 1–2 ml with a 3–4 week interval, 3–6 months; Triamcinolone acetonide suspension 40 mg/ml with a 4-week interval, 3–6 months. Topical minoxidil 5% twice a day

Continuation of Table 2

DLQI > 10. Lack of therapeutic effect for 6 months: see therapy for severe severity	
Severe	
Active stage	Chronic stage
Systemic GCS*	Steroid-sparing therapy
<p>Prednisolone 0.4–0.6 mg/kg/day with a gradual dose reduction, 3–6 months (methylprednisolone at an equivalent dose); Dexamethasone 0.1 mg/kg/day on two consecutive days per week, 8–12 months;</p> <p>Intramuscularly: Betamethasone dipropionate and betamethasone sodium phosphate suspension 1–2 ml with a 3–4 week interval, 3–6 months;</p> <p>Triamcinolone acetonide suspension 40 mg/ml with a 4-week interval, 3–6 months.</p> <p>± TGCS</p> <p>Steroid-sparing therapy**</p> <p>Prednisolone 15–30 mg/day + cyclosporine at a dose of 3–5 mg/kg/day, 6–12 months;</p> <p>Prednisolone 20 mg/day + methotrexate at a dose of 15–20 mg per week, 6–8 months.</p>	<p>Prednisolone 15–20 mg per day + cyclosporine at a dose of 3–5 mg/kg per day, 6–12 months.</p> <p>Prednisolone 20 mg per day + methotrexate at a dose of 15–20 mg per week, 6–8 months.</p> <p>± TGCS</p> <p>Topical minoxidil 5% twice a day.</p>
Lack of therapeutic effect for 6 months: a waiting approach, hair replacement system, psychological support, and social adaptation	

Notes: \* - first-line therapy; \*\* - second-line therapy.

TGCS are used in the form of ointment, cream, or lotion. In case the condition progresses, ointment forms are used to increase penetration depth, and a transition to cream or lotion is possible. The ointment is applied as an application to the balding area twice a day or overnight with an occlusive dressing for 6 nights, followed by a one-day break. Treatment should last for at least three months and should be discontinued if there is no response within six months. The side effects of TGCS are temporary and may manifest as itching, burning, folliculitis, telangiectasia, and skin atrophy [60].

Topical minoxidil (Class C, Level of Evidence 2-)

Minoxidil acts directly on hair follicles and stimulates the synthesis of vascular endothelial growth factor (VEGF) [35]. The main known mechanisms are realized through the dose-dependent effect of VEGF synthesis activation. In the dermal papillae of hair follicles, VEGF stimulates the proliferation of matrix cells and endothelial cells of the vascular network,

forming extracellular matrix substances, thereby supporting follicles in the anagen state. The most common side effects are hypertrichosis and contact dermatitis, headache, and dizziness [23, 30, 39].

Minoxidil accelerates hair shaft pigmentation and increases hair density within the bald spot. It is not recommended to use minoxidil during the active stage of the disease, as it may lead to the spread of the disease and an increase in the area of hair loss. However, this drug should be prescribed to patients after the active phase of alopecia areata of any severity. Minoxidil treatment can last until hair regrowth is observed and continue for 2-3 months. However, therapy should be discontinued if there is no trichogenic response after 6 months. A 5% minoxidil composition produces better results for alopecia areata than lower concentrations. Due to the dose-dependent nature of minoxidil's action, twice-daily application is more effective [23, 30]. Experience with 5% minoxidil suggests its high effectiveness in

combination with other treatments (GCS) in patients after the elimination of signs of disease activity. TGCS are recommended to be applied 30 minutes after each minoxidil application [8]. Based on the results of several studies, local application of 5% minoxidil reduces the degree of post-steroid recurrence in alopecia areata [2].

After eliminating signs of disease activity, as well as in the case of new depigmented hair appearance, patients can be recommended to use minoxidil lotion or foam externally: for children under 12 years of age, use a 2% concentration once or twice daily for 2-3 months. Adolescents and adults should be prescribed a 5% concentration twice daily. This differentiation is due to the common side effect of minoxidil in children, especially at higher concentrations, including facial and neck hypertrichosis, irritant contact dermatitis, or exacerbation of previously existing seborrheic or atopic dermatitis, and possibly a decrease in blood pressure, especially when used over a large surface area [39].

#### *Intralesional GCS (Class B, Level of Evidence 3)*

The anti-inflammatory and immunosuppressive properties of prolonged-action GCS are what determine their use in therapeutic practice for AA. The main properties include a reduction in the number of immune-active cells at the site of inflammation, stabilization of lysosomal membranes, inhibition of phagocytosis, and a decrease in the synthesis of prostaglandins and related compounds [17].

Injections of GCS into the deep dermis of affected areas are the most common method of treating AA with a lesion area of up to 50% in adults. This allows for achieving optimal concentrations in the tissues with minimal systemic absorption [8, 35]. Intradermal GCS are recommended for children aged 12 and older. This method is limited due to the fear of injections and pain. To reduce the pain sensations, smaller gauge needles (30 G or 32 G), ice, and creams with anesthetics can be used. A retrospective analysis of patient outcomes with over 50% of the scalp affected by AA, who received GCS injections, showed better responses in younger individuals and

with shorter durations of AA. The results of this therapy were more favorable in patients with signs of active disease [17].

Intradermal GCS as monotherapy are characterized by insufficient efficacy in widespread forms of alopecia AA. However, they can be used as adjunctive therapy alongside systemic glucocorticoids and JAK inhibitors to expedite their action [54, 71]. In the developed algorithm, for adults and children aged 12 and older with mild (second-line therapy) and moderate AA, whether in the active or chronic stage (first-line therapy), intradermal GCS is prescribed as monotherapy or in combination with other medications.

Intradermal preparations are administered in a checkerboard pattern intradermally, in volumes of 0.1–0.2 mL, evenly distributed across the entire affected area. The distance between injections should be 1 cm. When treating an active disease site, injections should not be limited to the balding area but should extend approximately 1–1.5 cm beyond the lesion's edge into the region of hair growth. In case of a positive response to treatment, hair in the affected area may start to appear in the 3rd to 4th week of treatment or later. Subcutaneous injection of the drug is strictly prohibited as it may lead to prolonged atrophy of the subcutaneous fat tissue.

Injections of triamcinolone acetonide suspension are administered in volumes ranging from 2.5 mg/mL to 10 mg/mL, with 2.5 mg/mL used for the eyebrow area, at intervals of 4–6 weeks, reducing the frequency as the pathological process diminishes. If there is no effect within 6 months of starting intradermal GCS treatment, it should be discontinued. The most common side effects of intralesional GCS include pain during injection and transient skin atrophy [20]. To avoid potential side effects in patients of all ages, clinicians may prefer to use lower concentrations of 2.5 mg/mL and limit steroid injections to a maximum of 20 mg per month [7].

The suspension of sodium phosphate betamethasone/diproprionate betamethasone is administered intradermally in volumes of 1–2 mL on the scalp and 0.2 mL in the eyebrow area, at intervals of 3–4 weeks [74].

### *Systemic therapy*

Systemic GCS, cyclosporine, and methotrexate, used as monotherapy or in combination with oral glucocorticoids with cyclosporine or methotrexate as steroid-sparing agents, have demonstrated effectiveness in patients with severe forms of AA. Factors limiting the use of systemic medications for AA are side effects associated with long-term treatment and the risk of recurrence upon dose reduction or discontinuation [54].

Systemic GCS are commonly used for autoimmune diseases and have demonstrated efficacy in the treatment of AA in oral, intravenous, and intramuscular forms of administration. Systemic GCS reduce the risk of developing and progressing severe forms of AA; however, research has shown that they do not affect the long-term prognosis of AA [11, 54, 57].

Cyclosporine is a specific immunosuppressive drug that suppresses the Th1-cell response of hair follicles, selectively acting at the level of cytokines and disrupting the cooperation of immune-competent cells. It initiates and stimulates the transcription and synthesis of the potent cytokine TGF $\beta$ 1 by T-lymphocytes and macrophages, which ensures immune tolerance in unaffected HFs [5, 10]. Some studies demonstrate the effectiveness of cyclosporine in the treatment of severe forms of AA [47].

Successful treatment of AA with methotrexate has been reported in both adults and the pediatric population [48, 50]. Methotrexate is a cytostatic agent belonging to the antimetabolite group; it inhibits dihydrofolate reductase, which is involved in the reduction of dihydrofolic acid to tetrahydrofolic acid. In addition to its antineoplastic effects, methotrexate also has immunosuppressive properties. Despite the need for further research into the treatment methods of AA patients with methotrexate, its use is considered safe and effective for cases involving a loss of more than 50% of hair [28].

*Systemic glucocorticoids (Class C, Level of Evidence 3)*

Therapy with systemic GCS is effective for AA; however, there are known adverse effects associated with long-term use of these medications. These adverse effects include hypertension, diabetes, immunosuppression, a predisposition to thrombosis, growth retardation, metabolic disturbances, reduced bone mineral density, and the development of acne. These side effects limit their use in both adults and children.

Before initiating treatment with systemic GCS and during prolonged therapy, the following investigations are mandatory: complete blood count, cortisol levels, carbohydrate metabolism indicators, calcium levels, and a coagulation profile. During the treatment period, monitoring of these parameters should be conducted once every two months.

The analysis of systemic GCS therapy, including relevant doses, regimens, safety, and effectiveness, justifies the use of specific techniques in the therapeutic algorithm: prednisolone per os: 0.4–0.6 mg/kg/day with a gradual dose reduction over 3–6 months (methylprednisolone in an equivalent dose); Dexamethasone per os: 0.1 mg/kg/day for 2 consecutive days per week for 8–12 months; betamethasone dipropionate and betamethasone sodium phosphate suspension (intramuscularly): 1–2 ml with a 3–4 week interval over 4–6 months; triamcinolone acetonide suspension (intramuscularly): 40 mg/ml with a 4-week interval over 6 months.

In children under 6 years of age, regardless of the severity and activity of AA, safety concerns take precedence over treatment effectiveness. Therefore, systemic immunosuppressive therapy is not recommended for this age group. In adolescents aged 13–18 years and adults with a severe course of the disease, systemic therapy options are considered as first-line treatment. The use of oral GCS during active but not chronic AA in children aged 7–12 years can be justified, taking into account the poorer prognosis for AA with a chronic course in this age group and the potential for toxicity due to the likely need for long-term treatment [54].

*Steroid-sparing therapy (Class C, Level of Evidence 3)*

The use of systemic GCS after the completion of treatment for severe AA typically involves a gradual, sometimes prolonged, reduction of the dosage, which significantly impacts compliance. Steroid-sparing agents are usually used to reduce the risk of side effects associated with long-term use of high doses of systemic glucocorticoids and to optimize AA therapy. According to the International Consensus Expert Group [54], JAK inhibitors, methotrexate or cyclosporine are considered effective in combination with systemic GCS for adults. Steroid-sparing therapy has been added to the therapeutic algorithm for patients with AA, taking into account the consensus group's recommendations, the results of the international experience, and own observations.

The use of cyclosporine and methotrexate is associated with several serious side effects (changes in serum transaminases, blood creatinine levels, and others). Before initiating therapy and monthly throughout the treatment with cyclosporine and methotrexate, it is mandatory to conduct a full complete blood count with platelet count, a biochemical blood analysis to assess liver enzyme levels, bilirubin, albumin, creatinine, calcium levels, chest X-rays, kidney function assessments, and, if necessary, tests for tuberculosis and hepatitis.

Low therapeutic doses of prednisolone, in combination with low therapeutic doses of cyclosporine or methotrexate within steroid-sparing therapy, optimize treatment effectiveness while potentially reducing the number of side effects in patients with AA. For prednisolone, the initial dose is 15 mg/day for 2 weeks, followed by gradual dose reduction by 1/4 of a tablet per week until reaching 5 mg/day. Cyclosporine is administered concurrently with prednisolone at an initial dose of 3.5 mg/kg per day, divided into two doses. From the third month of combination therapy, the cyclosporine dose is reduced by 25 mg every 2 weeks until complete discontinuation [5, 47].

Prednisolone is prescribed at a dose of 20 mg/day, with subsequent gradual reduction, while methotrexate is administered at 15–20 mg per week for 6–8 months. In patients under 18 years of age, the methotrexate dose should be 10–15 mg/m<sup>2</sup> of body surface area per week. Methotrexate is available in both tablet form (3 doses every 12 hours) and injectable form (in a syringe, administered once a week subcutaneously). Within 12–24 hours, folate supplementation is required at a minimum dose of 5 mg. Individual dose variations for sparing therapy drugs are possible, depending on the patient's weight, body surface area, and response to treatment. The treatment course should last at least 6 months [1, 48].

***Adjuvant Therapy***

In the case of staged AA therapy, adjuvant measures are equally important and can be applied as part of a differentiated approach, taking into account disease triggers and comorbid pathology, involving specialists from related fields. These methods of AA treatment are not standalone but may be used in specific clinical situations when the main treatment agents cause contraindications or require discontinuation of their use [44].

***Metabolic Therapy Medications***

Deficiency states of various origins, micronutrient deficiencies, hypo- and dysproteinemias in patients with AA are caused by various comorbid conditions or exogenous factors and can be corrected with metabolic therapy medications. These include amino acids, vitamins, and micronutrients. They can be used as monotherapies or complex compounds in the combined treatment of AA patients [26, 29].

***Improving Self-esteem, Overcoming Depression and Anxiety***

In addition to the main methods of treatment for AA, it is necessary to employ psychotherapy, aesthetic correction methods, and pharmacological correction of psychological disorders to increase self-esteem and address depression and anxiety. As AA is associated with high levels of anxiety and depressive disorders, sleep disturbances, the effectiveness of antidepressants in AA treatment is currently under evaluation. Small-scale studies involving AA patients

who received antidepressants (selective serotonin reuptake inhibitors) for three months have shown that the treatment in the antidepressant group was significantly more effective. Unfortunately, there haven't been large-scale randomized controlled trials in this direction [4].

In several studies, the effectiveness of using hair prostheses was assessed for patients with AA. According to experts, aesthetic correction is a crucial method of psychotherapy, which has led to its inclusion in AA treatment algorithms. The psychological impact of AA depends on a person's ability to accept their altered appearance and their personal perception of themselves. Cosmetic correction of hairless areas is vital for achieving psychological comfort, allowing patients to look natural. Integrated hair replacement systems, wigs, hairpieces, headscarves, false eyelashes, and trichopigmentation can be used as methods to conceal the effects of AA [59].

#### **Other treatment methods**

Other treatment methods include topical immunomodulators (squaric acid or diphenylcyclopropenone), calcineurin inhibitors, topical prostaglandin analogs, systemic minoxidil, and JAK inhibitors [3, 7]. These options have not been included in the treatment algorithm due to insufficient evidence or unavailability in the domestic pharmaceutical market. However, they hold promise and may be considered in future protocol revisions.

#### **JAK inhibitors**

JAK inhibitors are currently the most promising targeted agents in the treatment of AA. In patients with refractory AA, pharmacological inhibition of JAK promotes hair regrowth and reverses dystrophic nail changes [58, 63].

The first systemic medication, baricitinib (Olumiant), a selective JAK1 and JAK2 inhibitor, was approved by the FDA in June 2022 for the systemic treatment of severe AA in adults at a daily dose of 4 mg. This decision was based on the results of two phase 3 randomized clinical trials (BRAVE-AA1 and BRAVE-

AA2) involving patients with severe forms of AA with SALT >50. Approximately 40% of patients receiving baricitinib at a dose of 4 mg experienced at least 80% hair regrowth on the scalp, in contrast to only 6% in the placebo group after 36 weeks of treatment. Side effects may include upper respiratory and urinary tract infections, acne, elevated levels of low-density cholesterol, creatine kinase, and herpesvirus infections [45].

Ritlecitinib, a highly selective JAK3/TEC inhibitor, suppresses the action of signaling molecules and immune cells responsible for hair loss in AA, including CD8+ T cells, CD4+ T cells, B cells, Treg cells, and NK cells. The advantages of using ritlecitinib compared to other JAK inhibitors include the prevention of clinical consequences of JAK1/JAK2 inhibition, which can lead to pharmacodynamic effects such as increased cholesterol levels, liver enzyme elevation, thrombocytopenia, and anemia [46, 58].

On June 23, 2023, the FDA approved ritlecitinib (Litfulo) for once-daily oral use at a dose of 50 mg for the treatment of severe AA in adolescents and adults. This is the first and only medication approved by the FDA for treating children aged 12 and older with this condition. The approval was based on the results of the ALLEGRO Phase 2b/3 clinical trial, which involved 718 patients with hair loss on the scalp of 50% or more according to the SALT scale. The study evaluated the effectiveness and safety of Litfulo in 18 countries.

In this key study, a statistically significant proportion of patients showed hair regrowth (SALT score  $\leq 20$ ) with ritlecitinib compared to placebo. The effectiveness and safety of the drug were consistent in both adolescents (aged 12 to 17) and adults (aged 18 and older). The most common adverse events reported in at least 4 % of patients included headaches (10.8 %), diarrhea (10 %), acne (6.2 %), rash (5.4 %), and hives (4.6 %) [46].

Tofacitinib is a JAK inhibitor that predominantly blocks JAK1 and JAK3 and to a lesser extent JAK2. The drug is approved by the FDA for the treatment of psoriatic and rheumatoid arthritis in adults. It is used "off-label" in the treatment of AA. Oral tofacitinib at a dose of 10 mg per day is an effective treatment for severe cases of AA that have not responded to other treatment methods. Some studies suggest that the dose may be increased to 20 mg per day in stubborn cases. However, it's essential to consider the possibility of side effects, including hematologic abnormalities, elevated liver enzymes and cholesterol, infections (including herpes zoster and tuberculosis reactivation), venous thromboembolism, and acne-like rash [58, 63, 69, 71].

Currently, further clinical trials of JAK inhibitors for AA are ongoing, which will provide more information about their effectiveness, safety, optimal dosages, treatment duration, and the need for adjunctive therapy.

#### *Minoxidil per os*

Minoxidil in its oral form is FDA approved for the treatment of resistant hypertension but is used off-label in low doses ranging from 0.25 to 5 mg for AGA therapy. In adolescents and children over 10 years old, the initial dose is typically 0.625 mg per day. While there isn't compelling data in the literature to support the use of oral minoxidil as a monotherapy for AA, it can be considered as adjunctive therapy. Clinicians should exercise caution when prescribing oral minoxidil to patients who have lower baseline blood pressure, a history of orthostasis, or are taking concurrent antihypertensive medications, especially when approaching the minimum antihypertensive dose of 5 mg per day [7].

#### ***Psychological support and social adaptation of patients with AA***

While AA is considered a relatively benign condition that does not pose a threat to life, its psychological impact can be devastating. Patients with severe forms of AA go through various stages of coping. Initially, there is fear and loneliness, followed by hope, and only then, self-acceptance without hair, which is not achieved by everyone.

23 % of children of different ages have experienced various forms of bullying (aggressive harassment, including physical and verbal abuse, threats, etc.) more than once, with 8% experiencing it 2-3 times a week. 18% have been physically assaulted at least once. The research highlights the importance of the psychological impact on children with AA and the need to discuss the emotional and social consequences of this condition in children of all ages, as well as their family members [19].

Providing psychological support to families and friends is very important. Adapting to society and society's adaptation to people with AA is a complex and crucial task. Support groups that regularly bring together AA patients and their families can be an invaluable resource. Receiving emotional support and information helps develop positive coping strategies, improves quality of life, and enhances the effectiveness of treatment.

These facts motivated the creation of an organization to support people with AA and their families, known as the "Alopecia School" (<https://alopecia.org.ua>) within the Ukrainian Hair Research Society (<http://uhrs.org.ua>).

#### **Conclusion**

AA is an immune-mediated disease resulting from the interaction of genetic factors and exogenous triggers, leading to the formation of non-specific autoimmune inflammation and disruption of immune tolerance to hair follicles. AA has an unpredictable course, with some cases showing spontaneous hair regrowth while others present severe and treatment-resistant forms. Many patients require continuous treatment, and discontinuation can lead to rapid hair loss within a few days.

While there is no consensus on the role of stress as a trigger for AA, stressful events in life may precede the onset and/or exacerbation of the disease. The impact of AA on the quality of life doesn't always correlate with the objective condition of patients, which is often not considered during diagnosis and treatment. Evaluating the impact on quality of



life is an essential step in the diagnostic process.

The lack of a unified understanding of the mechanisms, causes, and regularities of AA development hinders the development of effective treatment methods. Despite the variety of treatment options available, achieving effective and safe disease control is not always straightforward. Treating patients with AA and comorbid conditions can be particularly challenging and may require close collaboration between specialists from various fields. For these and other reasons, there is significant dissatisfaction among patients regarding AA and its treatment.

### References

1. Ovcharenko YuS, Serbina IM, redaktory. Menedzhment patsiientiv iz hnizdovoiu alopetsiiei: klinichni rekomendatsii. Kharkiv: «Kharyzma plus»; 2021. 100 s. [in Ukrainian]
2. Serbina IM. Patohenetychne obgruntuvannia dyferentsiiovanoho pidkhotu v terapii hnizdovoi alopetsii. Dermatolohiia ta venerolohiia. 2018;3(81):46–50. Available from: <http://idvamnu.com.ua/wp-content/uploads/2018/11/DIV381.pdf> [in Ukrainian]
3. Abbott J, Rapini RP. Totalis Alopecia. In: StatPearls. StatPearls Publishing. StatPearls Publishing LLC.; 2022.
4. Abedini H, Farshi S, Mirabzadeh A, Keshavarz S. Antidepressant effects of citalopram on treatment of alopecia areata in patients with major depressive disorder. *J Dermatolog Treat.* 2014;25(2):153–5. DOI: <https://doi.org/10.3109/09546634.2013.768761>
5. Açıkgöz G, Çalışkan E, Tunca M, Yeniay Y, Akar A. The effect of oral cyclosporine in the treatment of severe alopecia areata. *Cutan Ocul Toxicol.* 2014;33(3):247–52. DOI: <https://doi.org/10.3109/15569527.2013.839997>
6. Aghaei S, Saki N, Daneshmand E, Kardeh B. Prevalence of psychological disorders in patients with alopecia areata in comparison with normal subjects. *ISRN Dermatology.* 2014;2014(304370):1–4. DOI: <https://doi.org/10.1155/2014/304370>
7. Alhanshali L, Buontempo MG, Sicco KIL, Shapiro J. Alopecia Areata: Burden of Disease, Approach to Treatment, and Current Unmet Needs. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2023;16:803–20. DOI: <https://doi.org/10.2147/CCID.S376096>
8. Alkhalifah A, Alsantali A, Wang E, McElwee KJ, Shapiro J. Alopecia areata update: part II. Treatment. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62(2):191–202. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2009.10.031>
9. Alkhalifah A, Alsantali A, Wang E, Shapiro J. Alopecia areata update: part I. Clinical picture, histopathology and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62(2):177–88. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2009.10.032>
10. Al-Salam FA, Azim AA, Darwish H. Alopecia areata: Updates. *The Gulf Journal of Dermatology and Venereology.* 2013;20(2):1–16. Available from: <https://www.gulfdermajournal.net/pdf/2013-10/1.pdf>
11. Alsantali A. Alopecia areata: a new treatment plan. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2011;4:107–15. DOI: <https://doi.org/10.2147/CCID.S22767>
12. Azzawi S, Penzi LR, Senna MM. Immune Privilege Collapse and Alopecia Development: Is Stress a Factor. *Skin Appendage Disord.* 2018;4(4):236–44. DOI: <https://doi.org/10.1159/000485080>
13. Biran R, Zlotogorski A, Ramot Y. The genetics of alopecia areata: new approaches, new findings, new treatments. *J Dermatol Sci.* 2015;78(1):11–20. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2015.01.004>
14. Blaumeiser B, van der Goot I, Fimmers R, Hanneken S, Ritzmann S, Seymons K, et al. Familial aggregation of alopecia areata. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54(4):627–32. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2005.12.007>
15. Bolotnaja LA, Serbina IM. Adaptive regulatory mechanisms of alopecia areata. *Georgian medical news.* 2017;11(272):75–80. Available from: [https://www.geomednews.com/s/480918712df344a4a77508d4cd7815ab/files/uploaded/V272\\_N11\\_November\\_2017](https://www.geomednews.com/s/480918712df344a4a77508d4cd7815ab/files/uploaded/V272_N11_November_2017)
16. Breitkopf T, Leung G, Yu M, Wang E, McElwee KJ. The basic science of hair biology: what are the causal mechanisms for the disordered hair follicle? *J Dermatol*

- Clin. 2013;31(1):1–19. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.det.2012.08.006>
- 17.Chang KH, Rojhirunsakool S, Goldberg LJ. Treatment of severe alopecia areata with intralesional steroid injections. *J Drugs Dermatol.* 2009;8(10):909–12. Available from: [https://www.researchgate.net/publication/38031609\\_Treatment\\_of\\_severe\\_alopecia\\_areata\\_with\\_intralesional\\_steroid\\_injections](https://www.researchgate.net/publication/38031609_Treatment_of_severe_alopecia_areata_with_intralesional_steroid_injections)
- 18.Cho HH, Jo SJ, Paik SH, Jeon HC, Kim KH, Eun HC, et al. Clinical characteristics and prognostic factors in early-onset alopecia totalis and alopecia universalis. *J Korean Med Sci.* 2012;27(7):799–802. DOI: <https://doi.org/10.3346/jkms.2012.27.7.799>
- 19.Christensen T, Yang JS, Castelo-Soccio L. Bullying and Quality of Life in Pediatric Alopecia Areata. *Skin Appendage Disord.* 2017;3(3):115–8. DOI: <https://doi.org/10.1159/000466704>
- 20.Chu T, Aljasser MI, Alharbi A, Abahussein O, McElwee K, Shapiro J. Benefit of different concentrations of intralesional triamcinolone acetonide in alopecia areata: An intrasubject pilot study. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73(2):338–40. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.04.049>
- 21.Collaku L, Resuli M, Gjermeni I, Tase M. Comorbidity and multimorbidity in the medical practice: A literature review. *Alban Med J.* 2017;4:55–9. Available from: <https://www.ishp.gov.al/comorbidity-and-multimorbidity-in-the-medical-practice-a-literature-review/>
- 22.Conic RZ, Miller R, Piliang M, Bergfeld W, Mesinkovska NA. Comorbidities in patients with alopecia areata. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(4):755–7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.12.007>
- 23.Darwin E, Hirt PA, Fertig R, Doliner B, Delcanto G, Jimenez JJ. Alopecia areata: Review of epidemiology, clinical features, pathogenesis, and new treatment options. *Int J Trichol.* 2018;10(2):51–60. DOI: [https://doi.org/10.4103/ijt.ijt\\_99\\_17](https://doi.org/10.4103/ijt.ijt_99_17)
- 24.Devi M, Rashid A, Ghafoor R. Intralesional Triamcinolone Acetonide Versus Topical Betamethasone Valeyrate in the Management of Localized Alopecia Areata. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2015;25(12): 860–2. Available from: <https://www.researchgate.net/profile/Rabia-Ghafoor/publication/287999122>
- 25.Doche I, Hordinsky MK, Valente NYS, Romiti R, Tosti A. Syphilitic Alopecia: Case Reports and Trichoscopic Findings. *Skin Appendage Disord.* 2017;3(4):222–4. DOI: <https://doi.org/10.1159/000477415>
- 26.Dompson JM., Mirza M., Park M., Qureshi A. The Role of Micronutrients in Alopecia Areata: A Review. *Am J Clin Dermatol.* 2017;18(5): 663-679 DOI:10.1007/s40257-017-0285-x
- 27.Dubois M, Baumstarck-Barrau K, Gaudy-Marqueste C, Richard M-A, Loundou A, Auquier P, et al. Quality of life in alopecia areata: a study of 60 cases. *J Invest Dermatol.* 2010;130(12):2830–2833. DOI: <https://doi.org/10.1038/jid.2010.232>
- 28.English JC, Heinisch S. Methotrexate Treatment for Alopecia Areata with Greater than 50 % Involvement. *Hair Ther Transplant.* 2015;5(3):1000138. DOI: <https://doi.org/10.4172/2167-0951.1000138>
- 29.Esfandiarpour I, Farajzadeh S, Abbaszadeh M. Evaluation of serum iron and ferritin levels in alopecia areata. *Dermatol Online J.* 2008;14(3):21. Available from: [https://www.researchgate.net/publication/51402802\\_Evaluation\\_of\\_Serum\\_Iron\\_and\\_Ferritin\\_Levels\\_in\\_Alopecia\\_Areata](https://www.researchgate.net/publication/51402802_Evaluation_of_Serum_Iron_and_Ferritin_Levels_in_Alopecia_Areata)
- 30.Estefan J, Ribeiro M, Abad E, Saintive S, Ramos-E-Silva M. Alopecia Areata – Part III: Prognosis and Treatment. *Skinmed.* 2016;14(5):361–5. Available from: [https://www.researchgate.net/publication/313337016\\_Alopecia\\_Areata-Part\\_III\\_Prognosis\\_and\\_Treatment](https://www.researchgate.net/publication/313337016_Alopecia_Areata-Part_III_Prognosis_and_Treatment)
- 31.Fabrocini G, Panariello L, De Vita V, Vincenzi C, Lauro C, Nappo D, et al. Quality of life in alopecia areata: a disease-specific questionnaire. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27(3): e276–80. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2012.04629.x>
- 32.Forstbauer L, Brockschmidt F, Moskvina V, Herold C, Redler S, Herzog A, et al. Genome-wide pooling approach identifies SPATA5 as a new susceptibility locus for alopecia areata. *Eur J Hum Genet.* 2012;20(3):326–32. DOI: <https://doi.org/10.1038/ejhg.2011.185>
- 33.Fricke ACV, Miteva M. Epidemiology and burden of alopecia areata: a systematic review. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2015;8:397–403. DOI: <https://doi.org/10.2147/CCID.S53985>
- 34.Fuentes-Duculan J, Gulati N, Bonifacio KM, Kunjraiva N, Zheng X, Suárez-Fariñas M, et al. Biomarkers of alopecia areata disease activity and response to corticosteroid treatment. *Exp Dermatol.* 2016;25(4):282–86. DOI: <https://doi.org/10.1111/exd.12918>
- 35.Gilhar A, Etzioni A, Paus R. Alopecia areata. *N Engl J Med.* 2012;366(16):1515–25. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1103442>
- 36.Gilhar A. Collapse of Immune Privilege in Alopecia Areata: Coincidental or Substantial? *Invest Dermatol.*

- 2010;130(11):2535–7. DOI: <https://doi.org/10.1038/jid.2010.260>
- 37.Gong J, Lim SW. Alopecia areata as a paraneoplastic syndrome of Hodgkin's lymphoma: A case report. *Mol Clin Oncol*. 2014;2(4):596–8. DOI: <https://doi.org/10.3892/mco.2014.274>
- 38.Harries M, Macbeth AE, Holmes S, Chiu WS, Gallardo WR, Nijher M et al. The epidemiology of alopecia areata: a population-based cohort study in UK primary care. *Br J Dermatol*. 2022;186(2):257–65. DOI: <https://doi.org/10.1111/bjd.20628>
- 39.Herskovitz I, Freedman J, Tosti A. Minoxidil induced hypertrichosis in a 2 year-old child. *F1000Research*. 2013;2:226. DOI: <https://doi.org/10.12688/f1000research.2-226.v1>
- 40.Huang KP, Mullangi S, Guo Y, Qureshi A. Autoimmune, atopic, and mental health comorbid
- 44.Jin W, Zheng H, Shan B, Wu Y. Changes of serum trace elements level in patients with alopecia areata: A meta-analysis. *J Dermatol*. 2017;44(5):588–91. DOI: <https://doi.org/10.1111/1346-8138.13705>.
- 45.King B, Ohyama M, Kwon O, Zlotogorski A, Ko J, Mesinkovska NA, et al. Two Phase 3 Trials of Baricitinib for Alopecia Areata. *Engl J Med* 2022;386(18):1687-99. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2110343>.
- 46.King B, Zhang X, Harcha WG, Szepletowski JC, Shapiro J, Lynde C, et al. Efficacy and safety of ritlicitinib in adults and adolescents with alopecia areata: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2b–3 trial. *The Lancet*. 2023;401(10387):1518-1529. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(23\)00222-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(23)00222-2).
- 47.Lai VWY, Chen G, Gin D, Sinclair R. Cyclosporine for moderate-to-severe alopecia areata: A double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial of efficacy and safety. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81(3):694–701. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.04.053>.
- 48.Landis ET, Pichardo-Geisinger RO. Methotrexate for the treatment of pediatric alopecia areata. *J Dermatolog Treat*. 2018;29(2):145–48. DOI: <https://doi.org/10.1080/09546634.2017.1341608>.
- 49.Lew BL, Cho HR, Haw S, Kim H-J, Chung J-H, Sim W-Y. Association between IL17A/IL17RA gene polymorphisms and susceptibility to alopecia areata in the Korean population. *Ann Dermatol*. 2012;24(1):61–5. DOI: <https://doi.org/10.5021/ad.2012.24.1.61>.
- 50.Lucas P, Bodemer C, Barbarot S, Vabres P, Royer M, Mazereeuw-Hautier J. Methotrexate in Severe Childhood Alopecia Areata: Long-term Follow-up. *J Acta Derm Venereol*. 2016;96(1):102–3. DOI: <https://doi.org/10.2340/00015555-2173>.
- conditions associated with alopecia areata in the United States. *JAMA dermatology*. 2013;149(7):789–94. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2013.3049>
- 41.Ikeda T. A new classification of alopecia areata. *Dermatologica*. 1965;131(6):421-45. DOI: <https://doi.org/10.1159/000254503>.
- 42.Inui S, Nakajima T, Itami S. Significance of dermoscopy in acute diffuse and total alopecia of the female scalp: review of twenty cases. *Dermatology*. 2008;217(4):333–6. DOI: <https://doi.org/10.1159/000155644>.
- 43.Ito N, Sugawara K, Bodó E, Takigawa M, van Beek N, Ito T, et al. Corticotropin-releasing hormone stimulates the in situ generation of mast cells from precursors in the human hair follicle mesenchyme. *J Invest Dermatol*. 2010;130(4):995-1004. DOI: <https://doi.org/10.1038/jid.2009.387>.
- 51.Lugović-Mihić L, Ljubičić L, Mihić J, Vuković-Cvetković V, Troskot N, Situm M. Psychoneuroimmunologic aspects of skin diseases. *Acta Clin Croat*. 2013;52(3)337–45. Available from: <https://www.researchgate.net/profile/Liborija-Lugovic>
- 52.McElwee K, Spiers E, Oliver R. In vivo depletion of CD8+ T cells restores hair growth in the DEBR model for alopecia areata. *Br J Dermatol*. 1996;135(2):211–7. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1996.tb01149.x>.
- 53.McPhee C, Duncan F, Silva K, King LE Jr, Hogenesch H, Roopenian DC, et al. Increased expression of Cxcr3 and its ligands, Cxcl9 and Cxcl10, during the development of alopecia areata in the mouse. *J Invest Dermatol*. 2012;132(6):1736–8. DOI: <https://doi.org/10.1038/jid.2012.17>
- 54.Meah N, Wall D, York K, Bhojru B, Bokhari L, Sigall DA, et al. The Alopecia Areata Consensus of Experts (ACE) study: Results of an international expert opinion on treatments for alopecia areata. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(1):123–30. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.03.004>
- 55.Mingorance Gámez CG, Martínez Chamorro A, Moreno Casares AM, Sánchez JT, Arias-Santiago S, García-Lora E, et al. Joint study of the associations of HLA-B and the transmembrane short tandem repeat polymorphism of MICA protein with alopecia areata shows independent associations of both with the disease. *Clin Exp Dermatol*. 2020;45(6):699–704. DOI: <https://doi.org/10.1111/ced.14208>
- 56.Mirzoyev SA, Schrum AG, Davis MDP, Torgerson RR. Lifetime incidence risk of alopecia areata estimated at 2.1% by Rochester Epidemiology Project, 1990–2009. *J Invest Dermatol*. 2014;134(4):1141–2. DOI: <https://doi.org/10.1038/jid.2013.464>

- 57.Olsen E, Hordinsky MK, Price V, Roberts JL, Shapiro J, Canfield D, et al. Alopecia areata investigational assessment guidelines. Part II. National Alopecia Areata Foundation. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51(3):440–7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2003.09.032>
- 58.Papierzewska M, Waśkiel-Burnat A, Rudnicka L. Safety of Janus Kinase inhibitors in Patients with Alopecia Areata: A Systematic Review. *Clin Drug Investig.* 2023;43(5):325-34. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40261-023-01260-z>
- 59.Park J, Kim D-W, Park S-K, Yun S-K, Kim H-U. Role of hair prostheses (wigs) in patients with severe alopecia areata. *Ann Dermatol.* 2018;30(4):505-7. DOI: <https://doi.org/10.5021/ad.2018.30.4.505>
- 60.Pratt CH, King Jr. LE, Messenger AG, Christiano AM, Sundberg JP. Alopecia areata. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17011. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.11>
- 61.Rajabi F, Abdollahimajid F, Jabalameli N, Nassiri Kashani M, Firooz A. The immunogenetics of alopecia areata. *Adv Exp Med Biol.* 2022;1367:19–59. DOI: [https://doi.org/10.1007/978-3-030-92616-8\\_2](https://doi.org/10.1007/978-3-030-92616-8_2)
- 62.Ramot Y, Gural A, Zlotogorski A. Alopecia Areata as a Manifestation of Systemic Lymphoma: Report of Two Cases. *Skin Appendage Disord.* 2016;2(1–2):63–6. DOI: <https://doi.org/10.1159/000448379>
- 63.Ramot Y, Zlotogorski A. Jak inhibitors for the treatment of alopecia areata. *Harefuah.* 2020;159(1):38-42. Available from: [https://www.researchgate.net/publication/338582544\\_JAK\\_INHIBITORS\\_FOR\\_THE\\_TREATMENT\\_OF\\_ALOPECIA\\_AREATA](https://www.researchgate.net/publication/338582544_JAK_INHIBITORS_FOR_THE_TREATMENT_OF_ALOPECIA_AREATA)
- 64.Rebora A. Alopecia areata incognita: a hypothesis. *Dermatologica.* 1987;174(5): 214–8. DOI: <https://doi.org/10.1159/000249182>
- 65.Redler S, Brockschmidt F, Tazi-Ahmini R, Drichel D, Birch MP, Dobson K, et al. Investigation of the male pattern baldness major genetic susceptibility loci AR/EDA2R and 20p11 in female pattern hair loss. *Br J Dermatol.* 2012;166(6):1314–18. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2012.10877>
- 66.Rencz F, Gulácsi L, Péntek M, Wikonkál N, Baji P, Brodszky V. Alopecia areata and health-related quality of life: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol.* 2016;175(3):561–71. DOI: <https://doi.org/10.1111/bjd.14497>
- 67.Ring J. Quality of life – an essential parameter for dermatology. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31(4):573–9. DOI: <https://doi.org/10.1111/jdv.14184>
- 68.Rudnicka L, Olszewska M, Rakowska A. Atlas of Trichoscopy. *Dermoscopy in Hair and Scalp Disease.* London : Springer Ltd; 2012. 507 p.
- 69.Sanchez-Diaz M, Diaz-Calvillo P, Rodriguez-Pozo J-A, Tercedor-Sánchez J, Cantudo-Cuenca M-R, Molina-Leyva A, et al Tofacitinib for Treatment of Alopecia Areata: Real-world Evidence and Factors Associated with Therapeutic Response. *Acta Derm Venereol.* 2022;102:adv00736. DOI: <https://doi.org/10.2340/actadv.v102.2036>
- 70.Slowinska M, Rudnicka L, Schwartz R, Kowalska-Oledzka E, Rakowska A, Sicinska J, et al. Comma hairs: a dermatoscopic marker for tinea capitis: a rapid diagnostic method. *J Am Acad Dermatol.* 2008;59(5 Suppl):S77–9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2008.07.009>
- 71.Strazzulla L, Avila L, Lo Sicco K, Shapiro J. Image gallery: treatment of refractory alopecia universalis with oral tofacitinib citrate and adjunct intralesional triamcinolone injections. *Br J Dermatol.* 2017;176(6):e125. DOI: <https://doi.org/10.1111/bjd.15483>
- 72.Tosti A. *Dermoscopy of Hair and Scalp Disorders: with Clinical and Pathological Correlations.* London: Informa Healthcare; 2007. 168 p.
- 73.Trüeb RM, Dias MF. Alopecia areata: a comprehensive review of pathogenesis and management. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2018;54(1):68–87. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12016-017-8620-9>
- 74.Ustuner P, Balevi A, Özdemir M. Best dilution of the best corticosteroid for intralesional injection in the treatment of localized alopecia areata in adults. *J Dermatolog Treat.* 2017;28(8):753–61. DOI: <https://doi.org/10.1080/09546634.2017.1329497>
- 75.Vélez-Muñiz RDC, Peralta-Pedrero ML, Jurado-Santa Cruz F, Morales-Sánchez MA. Psychological profile and quality of life of patients with alopecia areata. *Skin Appendage Disord.* 2019;5(5):293–8. DOI: <https://doi.org/10.1159/000497166>
- 76.Walker SA, Rothman S. A statistical study and consideration of endocrine influences. *J Invest Dermatol.* 1950;14(6):403–13. DOI: <https://doi.org/10.1038/jid.1950.52>
- 77.Zhang W, Yu M, Yu W, Weinberg J, Shapiro J, McElwee KJ. Development of alopecia areata is associated with higher central and peripheral hypothalamic-pituitary-adrenal tone in the skin graft induced C3H/HeJ mouse model. *J Invest Dermatol.* 2009;129:1527-1538. DOI: <https://doi.org/10.1038/jid.2008.371>
- 78.Zhou C, Li X, Wang C, Zhang J. Alopecia areata: an update on etiopathogenesis, diagnosis, and

management. Clin Rev Allergy Immunol. 79.Zigmond AS., Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. Acta Psychiatr Scand. 2021;61(3):403–23. DOI: 1983;67(6):361–70. DOI: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x

https://doi.org/10.1007/s12016-021-08883-0

1983;67(6):361–70.

DOI:

https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x

Received: 03.10.2023

Accepted: 09.11.2023

**I. М. Сербіна**<sup>A, B, C, D, F</sup>, **К. М. Хобзей**<sup>B, C</sup>, **Т. І. Лядова**<sup>E, F</sup>,  
**О. І. Літус**<sup>E</sup>, **С. В. Возіанова**<sup>E</sup>, **Ю. В. Андрашко**<sup>E</sup>, **С. О. Галникіна**<sup>E</sup>,  
**Т. В. Святенко**<sup>E</sup>, **І. В. Свистунов**<sup>E</sup>, **О. О. Сизон**<sup>E</sup>,  
**І. В. Кадигроб**<sup>B, C</sup>, **Ю. С. Овчаренко**<sup>A, B, C, D, F</sup>  
 serbinaim@gmail.com

## КЛІНІЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ ВІД УКРАЇНСЬКОГО ТОВАРИСТВА ДОСЛІДЖЕННЯ ВОЛОССЯ. ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ГНІЗДОВОЇ АЛОПЕЦІЇ

*A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті*

**АНОТАЦІЯ.** Гніздова алопеція – імуніопосередковане захворювання, обумовлене взаємодією генетичних факторів та екзогенних тригерів, що призводить до активації сигнального шляху JAK-STAT, формування неспецифічного автоімунного запалення та порушення імунної толерантності волосяного фолікула. Гніздова алопеція має непередбачуваний характер перебігу з нерубцевим типом втрати волосся, може зачіпати волосяну частину голови і/або волосся на інших ділянках, проявлятися ураженням нігтьових пластин. Психотравмуючий вплив цього захворювання може бути зіставлений із наслідками життєзагрожуючих або інвалідизуючих захворювань. З цієї причини ступінь негативного впливу гніздової алопеції на якість життя може не корелювати з об'єктивним станом пацієнтів, що часто не враховується при діагностиці та терапії захворювання. Незважаючи на наявність різноманітних методів терапії, не завжди легко досягти ефективного і безпечного контролю захворювання. На сьогоднішній день не існує універсального методу лікування, який гарантує відсутність рецидиву в майбутньому. Лікування пацієнтів із гніздовою алопецією з коморбідною патологією може бути особливо складним і вимагати тісної співпраці між фахівцями кількох спеціальностей. З цих та інших причин є значна незадоволеність серед пацієнтів щодо гніздової алопеції та її лікування.

Представлені клінічні рекомендації з менеджменту пацієнтів із гніздовою алопецією розроблено на підставі аналізу протоколів міжнародних і національних рівнів, адаптовані під вітчизняний фармацевтичний ринок і є результатом наукових досліджень, проведених в Україні, які обґрунтували необхідність розширення критеріїв вибору і контролю ефективності терапії, що раніше не враховувалося. Основна робота із систематизації, уніфікації та адаптації сучасних знань про гніздову алопецію призвела до створення двох алгоритмів – діагностичного і терапевтичного, які логічно вибудовують диференційований підхід до менеджменту таких пацієнтів із рандомізацією за віком, ступенем тяжкості, клінічною формою, стадією активності процесу, з урахуванням коморбідної патології, прогностичних чинників і впливу на якість життя пацієнта. Відповідно до антигенної концепції патогенезу гніздової алопеції до основної групи препаратів відносять засоби з імуносупресивною дією. Продовжується робота по оновленню протоколів лікування з включенням JAK – інгібіторів та інших препаратів, з урахуванням нових досягнень та розширення фармринку.

**Ключові слова:** гніздова алопеція, автоімунітет, якість життя, настанови, діагностика, лікування, алгоритм

**Для цитування:** Сербіна ІМ, Хобзей КМ, Лядова ТІ, Літус ОІ, Возіанова СВ, Андрашко Ю В, Галникіна СО, Святенко ТВ, Свистунов ІВ, Кадигроб ІВ, Сизон ОО, Кадигроб ІВ, Овчаренко ЮС. CLINICAL GUIDELINES OF UKRAINIAN HAIR RESEARCH SOCIETY. DIAGNOSIS

AND TREATMENT OF ALOPECIA AREATA. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2023;12:47-68. DOI: <https://doi.org/10.26565/2617-409X-2023-12-06>

#### Інформація про авторів

**Інесса Михайлівна Сербіна**, д. мед. н., доцент, професор кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології медичного факультету, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 06122, e-mail: serbinaim@gmail.com. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7870-206X>.

**Кузьма Миколайович Хобзей**, аспірант кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, лікар-дерматовенеролог, трихолог, головний лікар «Khobzei Clinic». e-mail: khobzey@gmail.com. ORCID ID <https://orcid.org/0009-0002-2879-9240>.

**Тетяна Іванівна Лядова**, д. мед. н., професор, декан медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 06122, e-mail: t.lyadova@karazin.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5892-2599>.

**Олександр Іванович Літус**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри дерматовенерології, алергології, клінічної та лабораторної імунології Національного університету охорони здоров'я імені П. Л. Шупика. e-mail: aleksandr.litus@gmail.com. ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-3708-2666>.

**Світлана Віталіївна Возіанова**, д. мед. н., професор кафедри дерматовенерології, алергології, клінічної та лабораторної імунології Національного університету охорони здоров'я імені П. Л. Шупика. e-mail: s.vozianova@gmail.com ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-6445-3442>.

**Юрій Володимирович Андрашко**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри шкірних і венеричних хвороб із курсами ВІЛ-інфекції, патоморфології та фтизіатрії медичного факультету Ужгородського національного університету. e-mail: andrashkoy@gmail.com. ORCID ID <https://orcid.org/0000-0001-8608-6754>.

**Світлана Олександрівна Галникіна**, д. мед. н., професор кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними та венеричними хворобами, Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського. e-mail: dr.lana08@yahoo.com. ORCID ID <https://orcid.org/0000-0003-2062-5529>.

**Тетяна Вікторівна Святенко**, д. мед. н., професор, завідувачка кафедри шкірних та венеричних хвороб, Дніпровський державний медичний університет. e-mail: tatsvyatenko@gmail.com. ORCID ID <https://orcid.org/0000-0003-4303-2937>.

**Ігор Ваніфатієвич Свістунів**, д. мед. н., професор кафедри дерматовенерології, алергології, клінічної та лабораторної імунології Національного університету охорони здоров'я імені П. Л. Шупика. e-mail: svistunov.iv@gmail.com. ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-3916-354X>

**Орися Орестівна Сизон**, д. мед. н., професор, завідувачка кафедри дерматології, венерології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. e-mail: syzon-orysya@ukr.net. ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-7011-2521>.

**Ірина Володимирівна Кадигроб**, к. мед. н., доцент кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, e-mail: kadygrob13@gmail.com. ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-2551-0256>.

**Юлія Сергіївна Овчаренко**, к. мед. н., доцент, професор кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, президент Українського товариства дослідження волосся, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 06122, e-mail: ukrhrs@gmail.com. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2412-2251>.

Отримано: 03.10.2023 року  
Прийнято до друку: 09.11.2023 року

*Наукове електронне видання*

**АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ СУЧАСНОЇ МЕДИЦИНИ**

Випуск 12

Українською і англійською мовами

Відповідальний за випуск: Матвеєнко М. С.

Комп'ютерне верстання: Гребенюк О. М.  
Технічний редактор: Голубнича Г. І.

---

61022, Україна, м. Харків, майдан Свободи, 4.  
Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна