

# Патологія



Том 21, № 1(60), січень – квітень 2024 р.

ISSN (print): 2306-8027. ISSN (online): 2310-1237

<http://pat.zsmu.edu.ua>

Науково-практичний журнал  
Запорізького державного медико-фармацевтичного університету

Заснований у жовтні 2004 р. Виходить один раз на 4 місяці.  
Ідентифікатор медіа R30-01125, згідно з рішенням  
Національної ради України з питань телебачення і радіомовлення  
від 27.07.2023 № 598

Атестований як наукове фахове видання України категорії «А»,  
в якому можуть публікуватися результати дисертаційних робіт  
на здобуття наукових ступенів доктора наук, кандидата наук  
та ступеня доктора філософії

Галузь знань – охорона здоров'я (22).  
Спеціальності: стоматологія – 221, медицина – 222,  
технології медичної діагностики та лікування – 224, педіатрія – 228  
(наказ МОН України від 25.10.2023 № 1309)

Журнал включений до Web of Science, Ulrich's Periodicals  
Directory (США), WorldCat (США), The National Center  
for Biotechnology Information (США), National Library of Medicine  
(США), WORLDWIDE ELIBRARY(США), DOAJ, ROAD (Франція), Google  
Scholar та інших міжнародних наукометричних баз даних

Статті, що надходять до журналу, рецензуються за процедурою  
Double-blind. Ліцензія Creative Commons

Рекомендовано до друку Вченою радою ЗДМФУ,  
протокол від 26.03.2024 № 9

## Редакція:

Начальник редакційно-видавничого відділу О. С. Савеленко  
Технічний редактор Ю. В. Полупан

## Адреса редакції та видавця:



Запорізький державний медико-фармацевтичний університет,  
пр. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, Україна, 69035



[editorial@zsmu.edu.ua](mailto:editorial@zsmu.edu.ua)



<http://pat.zsmu.edu.ua>

**Головний редактор** професор В. О. Туманський

**Заступник головного редактора** професор М. Ю. Колесник

**Відповідальний секретар** професор С. В. Павлов

## Редакційна колегія

проф. А. В. Абрамов (Запоріжжя)  
д.м.н. П. П. Бідзіля (Запоріжжя)  
проф. С. Д. Варжапетян (Запоріжжя)  
проф. В. А. Візір (Запоріжжя)  
проф. Л. Л. Воронцова (Запоріжжя)  
проф. С. І. Воротинцев (Запоріжжя)  
проф. О. В. Ганчева (Запоріжжя)  
проф. С. Г. Гичка (Київ)  
проф. А. І. Гоженко (Одеса)  
проф. М. Л. Головаха (Запоріжжя)  
проф. О. А. Григор'єва (Запоріжжя)  
проф. С. М. Гриценко (Запоріжжя)  
проф. І. С. Давиденко (Чернівці)  
проф. О. О. Дядик (Київ)  
проф. М. Єлень (Вроцлав, Польща)  
проф. С. М. Завгородній (Запоріжжя)  
чл.-кор. НАМН України, проф. Т. Д. Задорожна (Київ)  
проф. К. Д. Захаровські (Франкфурт, ФРН)  
проф. Д. А. Лашкул (Запоріжжя)  
проф. А. В. Клименко (Запоріжжя)  
проф. С. М. Коваль (Харків)  
проф. О. О. Ковальов (Запоріжжя)  
проф. Д. Контогеоргос (Афіни, Греція)  
проф. Г. О. Леженко (Запоріжжя)  
проф. О. М. Міщенко (Запоріжжя)  
проф. Н. С. Михайловська (Запоріжжя)  
проф. О. Є. Пашкова (Запоріжжя)  
проф. Ю. О. Поспішіль (Львів)  
академік НАМН, чл.-кор. НАН України, проф. О. Г. Резніков (Київ)  
академік НАМН, чл.-кор. НАН України, проф. А. М. Романенко (Київ)  
проф. А. М. Романюк (Суми)  
проф. О. В. Рябоконт (Запоріжжя)  
чл.-кор. НАН України, проф. Г. Г. Скібо (Київ)  
проф. І. В. Сорокіна (Харків)  
проф. С. І. Тертишний (Запоріжжя)  
проф. О. В. Усачова (Запоріжжя)  
д.м.н. М. А. Шишкін (Запоріжжя)  
проф. І. С. Шпонька (Дніпро)

В умовах війни надруковано в Центрі видавничого забезпечення ЗДМФУ (пр. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, Україна, 69035)  
обмеженим накладом. Свідоцтво про внесення до Державного реєстру від 22.09.2005 ДК № 2298.  
Формат 60x841/8. Папір офсетний. Умовн. друк. арк. 6. Замовлення № 9945

# Pathologia

Volume 21, Number 1, January – April 2024

---

Scientific Medical Journal. Publisher Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University.

ISSN (print): 2306-8027. ISSN (online): 2310-1237

Pathologia (established in October 2004) is the official journal of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University and is published 3 times a year. The Journal publishes peer-reviewed, original articles related and reviews to the science of pathology. The Journal welcomes investigative studies on anatomical pathology, cytopathology, experimental pathology, forensic pathology and morbid anatomy, genetics, haematology, immunology and immunopathology, microbiology and molecular pathology. In determining content, the primary considerations are excellence, relevance and novelty.

Experimental studies must include a statement that the experimental protocol and informed consent procedure were in compliance with the Helsinki Convention and were approved by the relevant local ethics committee. Specific subject of publication: Medical science, Pathology, Diagnostics, Cytology. Submit papers are peer-reviewed. License Creative Commons

**Indexing:** Web of Science Core Collection, Emerging Sources Citation Index, Ulrich's Periodicals Directory (USA), WorldCat (USA), ISSN (France), Index Copernicus (Poland), BASE - Bielefeld Academic Search Engine (Germany), getCITED (USA), UIF (Universal Impact Factor), DRJI (Sweden), JournalTOCs, CiteFactor (USA/Canada), PILA – Publishers International Linking Association, Inc, CROSSREF (USA), The National Library of Medicine (USA), The National Center for Biotechnology Information, Research Bible (Japan), SIS (Scientific Indexing Services) (USA), Hinari, DOAJ (Directory of Open Access Journals), Worldwide Science Education Library (USA), ROAD, Google Scholar

**Editorial office:** Maiakovskiy Avenue, 26, Zaporizhzhia, 69035, UKRAINE.

**E-mail:** [editorial@zsmu.edu.ua](mailto:editorial@zsmu.edu.ua)

---

## Editor-in-Chief

V. O. Tumanskiy  
(Zaporizhzhia, Ukraine)

## Deputy Editor-in-Chief

M. Yu. Kolesnyk  
(Zaporizhzhia, Ukraine)

## Executive secretary

S. V. Pavlov  
(Zaporizhzhia, Ukraine)

## Editorial Board

A. V. Abramov (Zaporizhzhia, Ukraine)

P. P. Bidzilya (Zaporizhzhia, Ukraine)

I. S. Davydenko (Chernivtsi, Ukraine)

O. O. Dyadyk (Kyiv, Ukraine)

A. I. Gozhenko (Odessa, Ukraine)

S. H. Gychka (Kyiv, Ukraine)

O. V. Hancheva (Zaporizhzhia, Ukraine)

M. L. Holovakha (Zaporizhzhia, Ukraine)

O. A. Hryhorieva (Zaporizhzhia, Ukraine)

S. M. Hrytsenko (Zaporizhzhia, Ukraine)

M. Jeleń (Wroclaw, Poland)

A. V. Klymenko (Zaporizhzhia, Ukraine)

S. M. Koval (Kharkiv, Ukraine)

O. O. Kovalov (Zaporizhzhia, Ukraine)

G. Kontogeorgos (Athens, Greece)

D. A. Lashkul (Zaporizhzhia, Ukraine)

H. O. Lezhenko (Zaporizhzhia, Ukraine)

O. M. Mishchenko (Zaporizhzhia, Ukraine)

N. S. Mykhailovska (Zaporizhzhia, Ukraine)

O. Ye. Pashkova (Zaporizhzhia, Ukraine)

Yu. O. Pospishil (Lviv, Ukraine)

O. H. Reznikov (Kyiv, Ukraine)

O. V. Riabokon (Zaporizhzhia, Ukraine)

A. M. Romanenko (Kyiv, Ukraine)

A. M. Romaniuk (Sumy, Ukraine)

I. S. Shponka (Dnipro, Ukraine)

M. A. Shyshkin (Zaporizhzhia, Ukraine)

H. H. Skibo (Kyiv, Ukraine)

I. V. Sorokina (Kharkiv, Ukraine)

S. I. Tertyshnyi (Zaporizhzhia, Ukraine)

O. V. Usachova (Zaporizhzhia, Ukraine)

S. D. Varzhapetian (Zaporizhzhia, Ukraine)

V. A. Vizir (Zaporizhzhia, Ukraine)

L. L. Vorontsova (Zaporizhzhia, Ukraine)

S. I. Vorotyntsev (Zaporizhzhia, Ukraine)

K. D. Zacharowski (Frankfurt, Germany)

T. D. Zadorozhna (Kyiv, Ukraine)

S. M. Zavhorodnii (Zaporizhzhia, Ukraine)

**Оригінальні дослідження**

- 5** Вплив дисфункції тубулоінтерстицію нирок на наблизений і віддалений прогноз у хворих на хронічну серцеву недостатність зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка  
Сиволап В. В., Лисенко В. А., Світлий М. О.
- 14** Оцінка антизапальних властивостей поверхні дентальних імплантатів залежно від типу обробки (частина I)  
Варжапетян С. Д., Шишкін М. А., Строгонова Т. В.
- 23** Характеристика групи генів із низьким рівнем експресії в підшлунковій залозі щурів за умов впливу багатоденної переривчастої гіпоксії  
Іваненко Т. В., Колесник Ю. М., Абрамов А. В.
- 28** Вплив змін мікроелементів у мозочку на поведінку щурів у піднесеному хрестоподібному лабіринті в ранньому періоді легкої вибухо-індукованої травми головного мозку  
Козлова Ю. В.
- 34** Вивчення рівня серотоніну крові, показників тривожно-депресивних станів і якості життя хворих після лапароскопічного лікування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби  
Гайдаржі Є. І.
- 41** Вплив дапагліфлозину на кардіоваскулярне ремоделювання в пацієнтів із гіпертонічною хворобою II стадії та супутнім цукровим діабетом 2 типу  
Богун А. О.
- 51** Проліферативна активність і гормональний статус атипової гіперплазії та ендометріюїдних аденокарцином ендометрія: імуногістохімічне дослідження  
Савченко П. В., Шпонька І. С., Гриценко П. О., Савченко О. А.
- 57** Роль клініко-анамнестичних даних при первинній діагностиці генітального ендометріозу  
Скапчук Т. В., Каліновська І. В.
- 61** Результати виживаності пацієнтів після хірургічних втручань з приводу ускладнених форм раку товстого кишківника, виконаних в умовах загальнохірургічних стаціонарів  
Кубрак М. А., Завгородній С. М., Данилюк М. Б.
- 66** Симультанні операції у хворих із поєднаною патологією щитоподібної та прищитоподібної залози  
Телушко Я. В., Лобурець К. О.
- 71** Особливості формування якості життя в дітей із порушенням функцій зору  
Денисюк Л. І.
- 77** Вплив забезпеченості цинком на перебіг інфекційної діареї в дітей раннього віку  
Печугіна В. В., Усачова О. В.

**Клінічний випадок**

- 84** Трансформація аденокарциноми в дрібноклітинний рак легенів як один із механізмів набутої резистентності до анти-EGFR інгібіторів тирозинкінази  
Ковальов О. О., Толоч О. П., Ковальов К. О.

## Original research

- 5** The impact of renal tubulointerstitial dysfunction on the early and long-term prognosis in chronic heart failure patients with preserved left ventricular ejection fraction  
Syvolap V. V., Lysenko V. A., Svitlyi M. O.
- 14** Evaluation of anti-inflammatory properties on the surface of dental implants depending on the type of processing (Part 1)  
Varzhapetian S. D., Shyshkin M. A., Strohonova T. V.
- 23** Characteristic of a group of genes with low level of expression in the pancreas of rats under conditions of multi-day intermittent hypoxia influence  
Ivanenko T. V., Kolesnyk Yu. M., Abramov A. V.
- 28** Influence of trace elements changes in the cerebellum on the rat's behavior in elevated plus maze in the early period of mild blast-induced traumatic brain injury  
Kozlova Yu. V.
- 34** Serotonin blood level study, anxiety-depressive states indicators and patients life quality after laparoscopic treatment of gastroesophageal reflux disease  
Haidarzhi Ye. I.
- 41** Influence of dapagliflozin on cardiovascular remodeling in hypertensive patients with accompanying type 2 diabetes  
Bohun A. O.
- 51** Proliferation activity and hormonal status of atypical hyperplasia and endometrioid adenocarcinoma of the endometrium  
Savchenko P. V., Shponka I. S., Hrytsenko P. O., Savchenko O. A.
- 57** The role of clinical and anamnestic data in the primary diagnosis of genital endometriosis  
Skapchuk T. V., Kalinovska I. V.
- 61** Results of patient survival after surgical interventions for complicated forms of colon cancer performed in general surgical hospitals  
Kubrak M. A., Zavhorodnii S. M., Danyliuk M. B.
- 66** Simultaneous operations in patients with combined pathology of the thyroid and parathyroid glands  
Tielushko Ya. V., Loburets K. O.
- 71** Features of quality of life formation in children with visual impairments  
Denysiuk L. I.
- 77** Influence of zinc supply on the course of infectious diarrhea in children of early age  
Pechuhina V. V., Usachova O. V.

## Case report

- 84** Transformation of adenocarcinoma into small cell lung cancer as one of the mechanisms of acquired resistance to anti-EGFR tyrosine kinase inhibitors  
Kovalov O. O., Tolok O. P., Kovalov K. O.

# Вплив дисфункції тубулоінтерстицію нирок на наблизений і віддалений прогноз у хворих на хронічну серцеву недостатність зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка

В. В. Сиволап<sup>а,с,е,ф</sup>, В. А. Лисенко<sup>б\*в,с,д,е</sup>, М. О. Світлий<sup>с,д</sup>

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

А – концепція та дизайн дослідження; В – збір даних; С – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; Е – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

**Мета роботи** – дослідити залежність наблизеного (1 рік) та віддаленого (5 років) прогнозу у хворих на хронічну серцеву недостатність (ХСН) ішемічного ґенезу зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) залежно від порушення функції тубулоінтерстицію нирок.

**Матеріали і методи.** У дослідження залучили 88 пацієнтів (41 (46,6 %) чоловік, 47 (53,4 %) жінок) із ХСН ішемічного ґенезу, II А–Б стадії, II–IV ФК за NYHA; 67 % (n = 59) осіб – із синусовим ритмом, 33 % (n = 29) – із фібриляцією передсердь. Хворі з синусовим ритмом і фібриляцією передсердь зіставні за віком (p = 0,483), зростом (p = 0,345), масою тіла (p = 0,317), площею поверхні тіла (p = 0,153). Рівень NGAL аналізували за допомогою набору ELISA kit (імуноферментний аналіз; E-EL-H0096, Elabscience, США). Рівень NAG визначали за допомогою набору ELISA kit (імуноферментний аналіз; SEA 069 Hu, Cloud-Clone Corp., США). Рівень KIM-1 вивчали за допомогою набору ELISA kit (імуноферментний аналіз; SEA 785 Hu, Cloud-Clone Corp., США). Побудували криві Каплана–Меєра, здійснили регресійний аналіз пропорційних ризиків Кокса.

**Результати.** Не виявили достовірної різниці за частотою настання кумулятивної точки на кінець першого року спостереження залежно від вихідного рівня двох маркерів ураження тубулоінтерстицію: KIM-1 (Log-Rank Test, p = 0,57529) та NAG (Log-Rank Test, p = 0,86001). За результатами аналізу пропорційних ризиків Кокса визначили лише тенденцію до збільшення ризику несприятливих подій у разі підвищення рівня KIM-1 (BP = 1,66; p = 0,5795) і NAG (BP = 1,1712; p = 0,8626) у таких хворих на ХСН. Аналіз Каплана–Меєра показав вірогідне (Log-Rank Test, p = 0,00141) зростання частоти настання кумулятивної кінцевої точки впродовж першого року спостереження за хворими на ХСН зі збереженою ФВ ЛШ у разі підвищення вмісту NGAL в сироватці >168 нг/мл. Відповідно до уніваріантної моделі, збільшення вмісту сироваткового NGAL асоціюється зі збільшенням відносного ризику в 4,2 раза (95 % ДІ 1,78–16,89; p = 0,014). Зниження вмісту натрію менше за 142,5 ммоль/л асоціювалося зі зростанням кількості несприятливих серцево-судинних подій на кінець першого року спостереження на 22 % (BP = 1,22, p = 0,029). Через 5 років спостереження зниження вмісту натрію нижче ніж 142,3 ммоль/л також характеризується вірогідним розходженням кумулятивних кривих (Cox-Mantel F-Test, p = 0,00287). Згідно з уніваріантною моделлю пропорційних ризиків Кокса, відносний ризик несприятливих серцево-судинних подій у хворих на ХСН протягом 5 років спостереження має тенденцію до зростання в 1,04 раза (95 % ДІ 0,85–1,27; p = 0,72). Маркер ураження тубулоінтерстицію нирок – сироватковий NGAL – не втрачає властивостей потужного маркера несприятливого віддаленого прогнозу у хворих на ХСН зі збереженою ФВ ЛШ (BP = 5,96; 95 % ДІ 1,17–30,50; p = 0,032).

**Висновки.** Найпотужнішими чинниками наблизеного (1 рік) прогнозу несприятливих серцево-судинних подій у хворих на ХСН зі збереженою ФВ ЛШ є маркер ураження тубулоінтерстицію нирок – сироватковий NGAL понад 168 нг/мл, а також маркер порушення функції тубулоінтерстицію – вміст сироваткового натрію менше за 142,5 ммоль/л. Електролітний дисбаланс, а саме зниження вмісту натрію  $\leq 142,3$  ммоль/л залишається потужним маркером несприятливого віддаленого 5-річного прогнозу у хворих на ХСН зі збереженою ФВ ЛШ, а маркер ураження тубулоінтерстицію нирок – сироватковий NGAL – не втрачає прогностичного значення (BP = 5,96; 95 % ДІ 1,17–30,50; p = 0,032), не залежить від віку (p = 0,409) та статі (p = 0,397) хворих.

**Ключові слова:**  
хронічна серцева недостатність, тубулоінтерстиціальний нефрит.

Патологія. 2024. Т. 21, № 1(60). С. 5-13

\*E-mail:  
vladm.d22@gmail.com

## The impact of renal tubulointerstitial dysfunction on the early and long-term prognosis in chronic heart failure patients with preserved left ventricular ejection fraction

V. V. Syvolap, V. A. Lysenko, M. O. Svitlyi

**Aim.** To study the dependence of the early-term (1 year) and long-term (5 years) prognosis in patients with chronic heart failure (CHF) of ischemic origin with preserved left ventricular ejection fraction (LVEF) depending on renal tubulointerstitial functional disorders.

**Materials and methods.** The study involved 88 patients (men – 46.6 % (n = 41); women – 53.4 % (n = 47)) with CHF of ischemic origin, stage II A–B, stage II–IV according to NYHA, 67 % (n = 59) with sinus rhythm, and 33 % (n = 29) with atrial fibrillation. Patients with sinus rhythm and atrial fibrillation were matched in age (p = 0.483), height (p = 0.345), weight (p = 0.317), body surface area (p = 0.153). NGAL levels were analyzed using an ELISA kit (E-EL-H0096, Elabscience, USA). NAG levels were analyzed using an ELISA kit (SEA 069 Hu, Cloud-Clone Corp., USA). KIM-1 levels were analyzed using an ELISA kit (SEA 785 Hu, Cloud-Clone Corp., USA). Kaplan–Meier curves and Cox proportional hazards regression analysis were performed.

**Keywords:**  
chronic heart failure, tubulointerstitial nephritis, hyponatremia.

Pathologia. 2024;21(1):5-13

**Results.** No significant difference was found in the frequency of the cumulative endpoint during the first-year follow-up from the initial level of two markers of tubulointerstitial injury – KIM-1 (Log-Rank Test:  $p = 0.57529$ ) and NAG (Log-Rank Test:  $p = 0.86001$ ). According to the results of analysis of the Cox proportional hazards, only a tendency to increase in the risk factors of adverse events were observed in case of elevated KIM-1 (HR = 1.66;  $p = 0.5795$ ) and NAG levels (HR = 1.1712;  $p = 0.8626$ ) in this CHF patients' cohort. Kaplan–Meier analysis revealed a probable (Log-Rank Test;  $p = 0.00141$ ) increase in the frequency of the cumulative endpoint during the first year of follow-up in CHF patients with preserved LVEF due to increased serum NGAL level more than 168 ng/ml. According to the univariate model, an elevated serum NGAL level is associated with an increase in the relative risk by 4.2 times (95 % CI 1.78–16.89;  $p = 0.014$ ). A reduced sodium level less than 142.5 mmol/l was associated with an increase in number of adverse cardiovascular events during the first-year follow-ups by 22 % (HR = 1.22,  $p = 0.029$ ). After 5 years of follow-up, a decrease in sodium level less than 142.3 mmol/l is also characterized by a probable difference of the cumulative Kaplan–Meier's curves (Cox–Mantel F-Test,  $p = 0.00287$ ). According to the univariate model of Cox proportional hazards, the relative risk of adverse cardiovascular events in patients with CHF during the 5-year follow-up has a tendency to increase by 1.04 times (95 % CI 0.85–1.27;  $p = 0.72$ ). Serum NGAL, a marker of renal tubulo-interstitial injury, doesn't lose its properties as a powerful marker of an unfavorable long-term prognosis in patients with CHF with preserved LVEF (HR = 5.96; 95 % CI 1.17–30.50;  $p = 0.032$ ).

**Conclusions.** The most powerful factors of the early (1-year) prognosis of adverse cardiovascular events in CHF patients with preserved left ventricular ejection fraction are the marker of tubulointerstitial injury, serum NGAL over 168 ng/ml, as well as the marker of tubulointerstitial dysfunction – the serum sodium level less than 142.5 mmol/l. The electrolyte imbalance, decreased sodium level less than 142.3 mmol/l, remains a powerful marker of an unfavorable long-term 5-year prognosis in CHF patients with preserved left ventricular ejection fraction, meanwhile serum NGAL, a marker of renal tubulointerstitial injury, besides doesn't lose its prognostic value (HR = 5.96; 95 % CI 1.17–30.50;  $p = 0.032$ ), but also is independent from the parameters of the age ( $p = 0.409$ ) and gender ( $p = 0.397$ ) in such patients.

Ниркова дисфункція (НД) залишається найпоширенішим і найзагрозливішим супутнім коморбідним станом, що пов'язаний із хронічною серцевою недостатністю (ХСН), значно погіршує віддалений прогноз та спричиняє зростання смертності [1]. У цих пацієнтів частота виникнення ниркової дисфункції становить майже 50 % випадків із попередньо нормальною функцією нирок. Це підтверджує, що НД є потужним предиктором смертності у хворих на ХСН [2].

Біомаркери пошкодження тубулоінтерстицію нирок: нейтрофільний желатиназо-асоційований ліпокалін (NGAL), молекула пошкодження нирок-1 (Kidney injury molecule-1, KIM-1), N-ацетил-β-D-глюкозамінідаза (NAG) – спочатку визначені як маркери гострого пошкодження нирок, а також пов'язані з частотою та прогресуванням хронічної ниркової недостатності [1,3].

Дослідження показали, що вищі рівні маркерів пошкодження тубулоінтерстицію, молекула пошкодження нирок-1 та N-ацетил-β-D-глюкозамінідаза спричиняють більш несприятливий прогноз при ХСН незалежно від швидкості клубочкової фільтрації [4].

KIM-1 не міститься в нирках здорових людей, але вивільняється епітеліальними клітинами проксимальних каналців нирок у відповідь на подразнення внаслідок впливу ішемії або токсичного ушкодження [3].

Маркер KIM-1 є також предиктором смертності від усіх причин і повторної госпіталізації з приводу серцевої недостатності. Buliga-Finis O. N. et al. припустили, що каналцеве ураження нирок при ХСН може бути виявлене і в пацієнтів із нормальною функцією нирок. Отже, KIM-1 є потенційним маркером кардіоренального синдрому з додатковою прогностичною цінністю [5].

Ліпокалін, нейтрофільний желатиназо-асоційований (NGAL – neutrophil gelatinase-associated lipocalin) вважають одним із найінформативніших біомаркерів гострої ниркової недостатності та хронічної хвороби нирок. Показано роль сироваткового NGAL у запальних, атеросклеротичних процесах, а отже його можна використовувати як біомаркер серцево-судинних

захворювань і ХСН [6]. NGAL як маркер ниркової дисфункції оцінюють у пацієнтів із ХСН на ранніх стадіях зниження функції нирок, котрі мають високий ризик розвитку кардіоренального синдрому [3].

У хворих на ХСН зростання смертності від усіх причин і збільшення кількості госпіталізацій пов'язують з активацією NGAL у кардіоміоцитах і підвищенням його рівня [7].

Рівень NGAL у сироватці крові може бути підвищеним у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) та ХСН, зокрема в пацієнтів без дисфункції нирок, корелює з тяжкістю серцевого захворювання. Крім того, NGAL мав прогностичну значущість в осіб похилого віку без захворювань нирок під час аналізу показників захворюваності та серцево-судинної смертності [1].

У дослідженнях останніх років доведено, що не тільки підвищення маркерів гострого ураження тубулоінтерстицію нирок у хворих на ХСН асоціюється зі збільшенням ризику наближених і віддалених несприятливих кардіоваскулярних подій. Зростання смертності пов'язане також із порушенням функції тубулоінтерстицію, а саме зі змінами електролітного балансу [8].

Гіпонатріємія, яку зазвичай визначають як рівень натрію в сироватці крові <135 ммоль/л, є найпоширенішим електролітним розладом у клінічній практиці; пов'язана з підвищеною захворюваністю та смертністю [9].

Гіпонатріємію виявляють у 20–30 % пацієнтів, госпіталізованих із декомпенсованою серцевою недостатністю. У цих хворих гіпонатріємія є предиктором несприятливих подій, що пов'язані з госпітальною та віддаленою смертністю, незважаючи на корекцію інших прогностичних змінних, включаючи рівень натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) [10].

Крім того, рівень натрію в сироватці крові залишається незалежним предиктором серцевої недостатності, що прогресує, і в амбулаторних пацієнтів із ХСН. Хворі з низьким рівнем натрію в крові мають підвищений ризик смерті – на 22 % зі зниженням рівня натрію в сироватці крові на 2 ммоль/л (BP 1,22; 95 % ДІ 1,08–1,38) [10].

Втім, досі недостатньо досліджень, які підтвердили б зв'язок між рівнем натрію в сироватці крові та віддаленим прогнозом смертності в пацієнтів із ХСН [11]. Прогностичний вплив ураження тубулоінтерстицію та ниркової дисфункції на п'ятирічну виживаність хворих на ХСН ішемічного ґенезу зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка також достовірно не визначено.

## Мета роботи

Дослідити залежність наближеного (1 рік) та віддаленого (5 років) прогнозу у хворих на ХСН ішемічного ґенезу зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від порушення функції тубулоінтерстицію нирок.

## Матеріали і методи дослідження

Дослідження здійснили на клінічній базі кафедри пропедевтики внутрішньої медицини, променевої діагностики та променевої терапії Запорізького державного медико-фармацевтичного університету в кардіологічному відділенні КНП «Міська лікарня № 6» ЗМР (м. Запоріжжя). Під час дослідження дотримувалися стандартів належної клінічної практики (Good Clinical Practice) і принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження схвалено Етичним комітетом Запорізького державного медико-фармацевтичного університету.

Після підписання інформованої згоди в дослідження залучили 88 хворих (41 (46,6 %) чоловік, 47 (53,4 %) жінок) на ХСН ішемічного ґенезу, II А–Б стадії, II–IV ФК за NYHA; 67 % (n = 59) осіб – із синусовим ритмом, 33 % (n = 29) – із фібриляцією передсердь. Хворі з синусовим ритмом і фібриляцією передсердь зіставні за віком (70,30 ± 10,16 року проти 69,59 ± 8,45 року, p = 0,483), зростом (167,20 ± 10,21 см проти 170,24 ± 8,68 см, p = 0,345), масою тіла (80,21 ± 17,66 кг проти 86,93 ± 19,92 кг, p = 0,317), площею поверхні тіла (1,89 ± 0,23 м<sup>2</sup> проти 1,97 ± 0,24 м<sup>2</sup>, p = 0,153). Діагноз ХСН ішемічного ґенезу встановили відповідно до Рекомендацій з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (2021) Асоціації кардіологів України та Української асоціації фахівців із серцевої недостатності [12].

Для визначення концентрації NGAL використовували набір реактивів E-EL-H0096, ELISA Kit (Elabscience, США). Чутливість – 0,10 нг/мл. Діапазон вимірювання набору становить 0,16–10,00 нг/мл із варіацією коефіцієнта внутрішнього аналізу <10 %. Рівні NGAL наведено у нг/мл.

Для визначення концентрації NAG використовували набір реактивів ELISA Kit для імуноферментного аналізу SEA 069 Hu (Cloud-Clone Corp., США). Чутливість – на рівні <0,54 нг/мл. Діапазон вимірювання набору становить 1,56–100,00 нг/мл із варіацією коефіцієнта внутрішнього аналізу <10 %. Рівні NAG наведено у нг/мл.

Для визначення рівня (KIM-1) у сечі використовували набори ELISA kit для імуноферментного аналізу SEA 785 Hu (Cloud-Clone Corp., США). Чутливість – <28 пг/мл. Діапазон вимірювання набору становить

78,000–5,000 пг/мл із варіацією коефіцієнта внутрішнього аналізу <10 %. Рівні KIM-1 наведено у пг/мл.

Кумулятивними кінцевими точками вважали смерть, інфаркт міокарда, інсульт, прогресивну серцеву недостатність, прогресуючу стенокардію.

Статистично дані опрацювали, використавши пакет програм Statistica 13.0 (StatSoft Inc., США; ліцензія № JPZ8041382130ARCN10-J) і MedCalc 10.2.0.0. Нормальність розподілу кількісних ознак аналізували за допомогою тесту Шапіро–Вілка. Параметри, що мали нормальний розподіл, наведені як середнє арифметичне та стандартне відхилення (M ± SD). Для показників із розподілом, що відрізнявся від нормального, дані описової статистики наведено як медіана, нижній і верхній квартилі (Me (Q25; Q75)). Кількісні показники у групах порівнювали, застосовуючи критерії Стьюдента (для нормального розподілу ознак) та Манна–Вітні (для розподілу ознак, що відрізняються від нормального). Розраховували відносний ризик одно- та п'ятирічної сумарної кумулятивної кінцевої точки. Дані наведено як відносний ризик і довірчі інтервали (ДІ). Для виявлення оптимальної точки розподілу рівня кількісних ознак (оптимального співвідношення чутливості та специфічності) виконали ROC-аналіз із побудовою характеристичної кривої. Для оцінювання функції виживання застосували метод множинних оцінок Каплана–Меєра та модель пропорційних ризиків Кокса. Для порівняння виживаності у групах застосували Log-rank test, Cox-Mantel F-Test. Відмінності вважали вірогідними при значеннях p < 0,05.

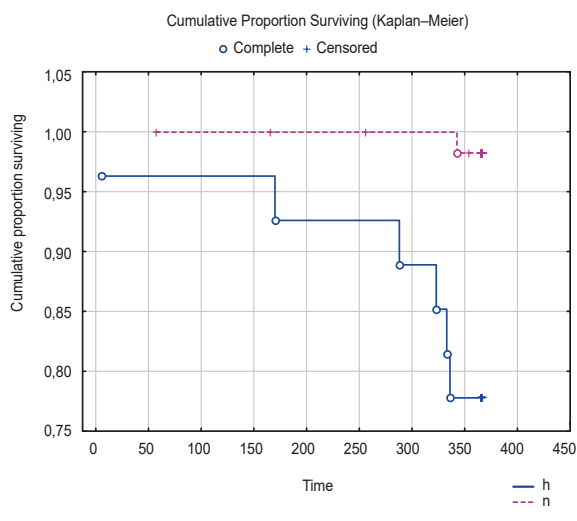
## Результати

У хворих на ХСН ішемічного ґенезу, залучених до нашого дослідження, критичними точками маркерів ураження тубулоінтерстицію визначено: для KIM-1 у сечі – >2316 пг/мл, NAG у сечі – >37,7 нг/мл, NGAL у сироватці – >168 нг/мл. Відповідно до критичних точок розподілу маркерів ураження тубулоінтерстицію, в дослідженій когорті хворих на ХСН підвищений рівень NGAL у сироватці зафіксовано у 72,5 % випадків, KIM-1 у сечі – у 52,0 %, NAG у сечі – у 42,0 % [1].

Для з'ясування залежності наближеного та віддаленого прогнозу несприятливих серцево-судинних подій у когорті хворих на ХСН зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) побудували кумулятивні криві Каплана–Меєра на двох часових відрізках – через 1 та 5 років спостереження.

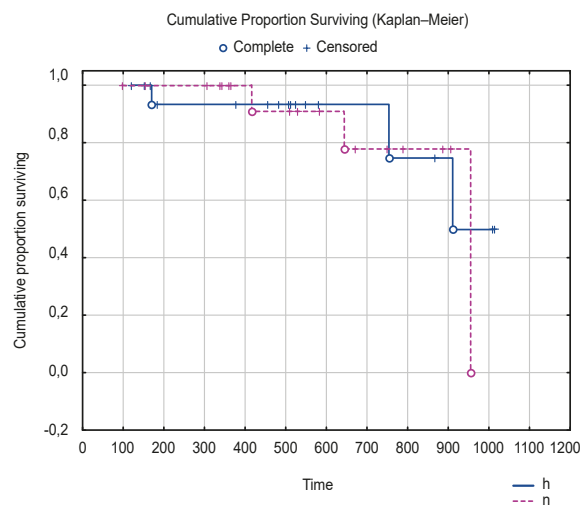
За 365 днів спостереження зафіксували 7 кумулятивних кінцевих точок, що становило 7,9 % від загальної кількості випадків.

Аналіз наближеного прогнозу (365 днів) у хворих на ХСН зі збереженою ФВ ЛШ не показав достовірної різниці за частотою досягнення кумулятивної точки від вихідного рівня двох маркерів ураження тубулоінтерстицію: KIM-1 (Log-Rank Test: WW = -0,6253; Sum = 4,8434; Var = 1,2455; Test statistic = -0,560283, p = 0,57529) та NAG (Log-Rank Test: WW = -0,1869; Sum = 4,8434; Var = 1,1234; Test statistic = -0,176356, p = 0,86001). За результатами аналізу пропорційних ризиків Кокса, визначена лише тенденція до збільшення ризику несприятливих подій у разі підвищення рівня



**Рис. 1.** Частота досягнення кумулятивних кінцевих точок впродовж першого року спостереження у хворих на ХСН зі збереженою ФВ ЛШ залежно від концентрації сироваткового NGAL; різниця статистично вірогідна (Log-Rank Test; WW = 3,9182; Sum = 6,9130; Var = 1,5065; Test statistic = 3,192328;  $p = 0,00141$ ).

**Група h (high level NGAL):** хворі на ХСН зі збереженою ФВ ЛШ і підвищеним рівнем біомаркера NGAL; **група n (normal level NGAL):** хворі на ХСН зі збереженою ФВ ЛШ і нормальним рівнем біомаркера NGAL.



**Рис. 2.** Частота настання кумулятивних кінцевих точок протягом 5-річного спостереження у хворих на ХСН зі збереженою ФВ ЛШ залежно від концентрації KIM-1 у сечі, різниця статистично не вірогідна (Log-Rank Test; WW = -0,3945; Sum = 5,1465; Var = 1,3234; Test statistic = -0,342928;  $p = 0,73165$ ).

**Група h (high level KIM-1):** хворі на ХСН зі збереженою ФВ ЛШ і підвищеним рівнем біомаркера KIM-1; **група n (normal level KIM-1):** хворі на ХСН зі збереженою ФВ ЛШ і нормальним рівнем біомаркера KIM-1.

KIM-1 (BP = 1,66; 95 % ДІ 0,2796–9,8371;  $p = 0,5795$ ) та NAG (BP = 1,1712; 95 % ДІ 0,1973–6,9511;  $p = 0,8626$ ) у цих хворих на ХСН.

Разом із тим, маркер ураження тубулоінтерстицію – сироватковий NGAL – визначено як потужний критерій наближеного прогнозу у хворих на ХСН зі збереженою ФВ ЛШ. Так, у результаті аналізу Каплана–Меєра (рис. 1) виявили вірогідне (Log-Rank Test; WW = 3,9182; Sum = 6,9130; Var = 1,5065; Test

statistic = 3,192328;  $p = 0,00141$ ) зростання частоти настання кумулятивної кінцевої точки впродовж першого року спостереження у хворих на ХСН зі збереженою ФВ ЛШ, коли вміст NGAL у сироватці підвищений, – >168 нг/мл.

Аналіз пропорційних ризиків Кокса також підтвердив залежність між ураженням тубулоінтерстицію нирок і частотою несприятливих серцево-судинних подій у хворих на ХСН зі збереженою ФВ ЛШ впродовж першого року спостереження. Відповідно до уніваріантної моделі, збільшення вмісту сироваткового NGAL >168 нг/мл асоціюється зі збільшенням відносного ризику в 4,2 раза (95 % ДІ 1,78–16,89;  $p = 0,014$ ).

Суттєвий вплив на показник кінцевої кумулятивної точки за перший рік спостереження чинили зміни електролітного балансу сироватки крові хворих на ХСН зі збереженою ФВ ЛШ. Так, зниження вмісту натрію менше ніж 142,5 ммоль/л асоціювалося зі зростанням кількості несприятливих серцево-судинних подій на кінець першого року спостереження на 22 % (BP = 1,22, 95 % ДІ 1,02–1,45;  $p = 0,029$ ).

Отже, найчутливішим маркером ураження тубулоінтерстицію нирок у хворих на ХСН зі збереженою ФВ ЛШ є сироватковий NGAL, а збільшення його рівня асоціюється зі збільшенням кількості несприятливих серцево-судинних подій впродовж першого року спостереження. Порушення функції тубулоінтерстицію, що призводить до зниження вмісту сироваткового натрію менше за 142,5 ммоль/л, також є потужним чинником несприятливого наближеного (1 рік) прогнозу у хворих на ХСН зі збереженою ФВ ЛШ.

Наступний етап дослідження передбачав вирішення питання про те, чи впливає ураження (підвищення вмісту сироваткового NGAL) та порушення функції (зниження вмісту натрію) тубулоінтерстицію нирок на віддалений (5-річний) прогноз у хворих на ХСН зі збереженою ФВ ЛШ.

За період 5-річного спостереження зареєстрували 11 кумулятивних кінцевих точок, що становило 12,5 % випадків.

Аналіз частоти настання кінцевих точок залежно від рівня біомаркера KIM-1 в сечі (рис. 2) не виявив достовірної різниці між групами дослідження. Так, одержали однакові результати розподілу кінцевих точок у групі хворих на ХСН зі збереженою ФВ ЛШ і підвищеним або нормальним рівнем біомаркера KIM-1 (Log-Rank Test,  $p = 0,73165$ ).

Аналіз частоти настання кінцевих точок залежно від рівня біомаркера NAG у сечі (рис. 3) не показав достовірної різниці між групами дослідження: 12,5 % – у групі хворих на ХСН зі збереженою ФВ ЛШ і підвищеним рівнем NAG проти 25,0 % – у групі пацієнтів із ХСН зі збереженою ФВ ЛШ, нормальним рівнем NAG (Log-Rank Test,  $p = 0,90356$ ).

Аналіз частоти настання кінцевих точок залежно від рівня біомаркера NGAL у сироватці крові (рис. 4) не виявив достовірної різниці між групами дослідження: 15,38 % – у групі хворих на ХСН зі збереженою ФВ ЛШ і підвищеним рівнем NGAL проти 18,18 % – у групі пацієнтів із ХСН зі збереженою ФВ ЛШ, нормальним рівнем NGAL (Log-Rank Test,  $p = 0,65724$ ).



Згідно з результатами регресійного аналізу пропорційних ризиків Кокса, збільшення вихідного вмісту сироваткового NGAL навіть через 5 років спостереження має суттєвий вплив на віддалений прогноз у хворих на ХСН. За даними уніваріантної моделі, відбувається зростання відносного ризику несприятливих серцево-судинних подій в 5,96 раза (95 % ДІ 1,17–30,50;  $p = 0,032$ ). Після включення до прогностичної моделі віку хворих її статистична потужність не знижується, а вплив показника NGAL залишається на вірогідному рівні (BP = 5,62; 95 % ДІ 1,09–28,97;  $p = 0,040$ ). Отже, стандартизація за віком (BP = 0,97; 95 % ДІ 0,89–1,04;  $p = 0,409$ ) не змінює прогностичної значущості мультиваріантної моделі показника NGAL ( $p < 0,05$ ).

Зіставні дані одержали для мультиваріантної моделі прогнозу з залученням показника NGAL та статі хворих; достовірність мультиваріантної моделі – менше ніж  $<0,05$ . Зазначимо, що показник NGAL вірогідно збільшує ризик несприятливих подій у хворих на ХСН (BP = 6,47; 95 % ДІ 1,25–33,45;  $p = 0,026$ ), а вплив статі не зафіксували (BP = 1,92; 95 % ДІ 0,42–8,58;  $p = 0,397$ ). Отже, ані стать, ані вік не впливають на прогностичні властивості підвищеного вихідного показника NGAL у хворих на ХСН зі збереженою ФВ ЛШ навіть через 5 років спостереження.

Для визначення граничних значень плазмової концентрації натрію в цих пацієнтів виконали ROC-аналіз (рис. 5). Встановили, що точка розподілу показника плазмової концентрації натрію на п'ятому році спостереження –  $\leq 142,3$  ммоль/л (площа під кривою – 0,597; стандартна похибка – 0,0904; 95 % ДІ 0,487–0,700; z-statistic – 1,071;  $p = 0,2843$ ).

Аналіз Каплана–Меєра (рис. 6) показав, що навіть через 5 років спостереження зниження вмісту натрію в сироватці чинить суттєвий вплив на віддалений прогноз у хворих на ХСН зі збереженою ФВ ЛШ. Так, зниження вмісту натрію нижче за 142,3 ммоль/л характеризується вірогідним розходженням кумулятивних кривих на 5 році спостереження (Cox-Mantel F-Test,  $T_1 = 6,882592$ ,  $T_2 = 5,117408$ ,  $F(4,18) = 6,052217$ ,  $p = 0,00287$ ).

Згідно з уніваріантною моделлю пропорційних ризиків Кокса, відносний ризик несприятливих серцево-судинних подій у хворих на ХСН протягом 5 років спостереження має тенденцію до зростання в 1,04 раза (95 % ДІ 0,85–1,27;  $p = 0,72$ ) при плазмовій концентрації натрію  $\leq 142,3$  ммоль/л.

Отже, електролітний дисбаланс, а саме зниження вмісту натрію  $\leq 142,3$  ммоль/л залишається потужним маркером несприятливого віддаленого прогнозу у хворих на ХСН зі збереженою ФВ ЛШ, а маркер ураження тубулоінтерстицію нирок – сироватковий NGAL – не втрачає прогностичного значення та не залежить від віку та статі хворих.

## Обговорення

У дослідженні Bio-SHIFT показано роль NAG і KIM-1 як маркерів для визначення ступеня пошкодження каналців нирок. Встановили, що NAG є маркером каналцевої дисфункції, який характеризується

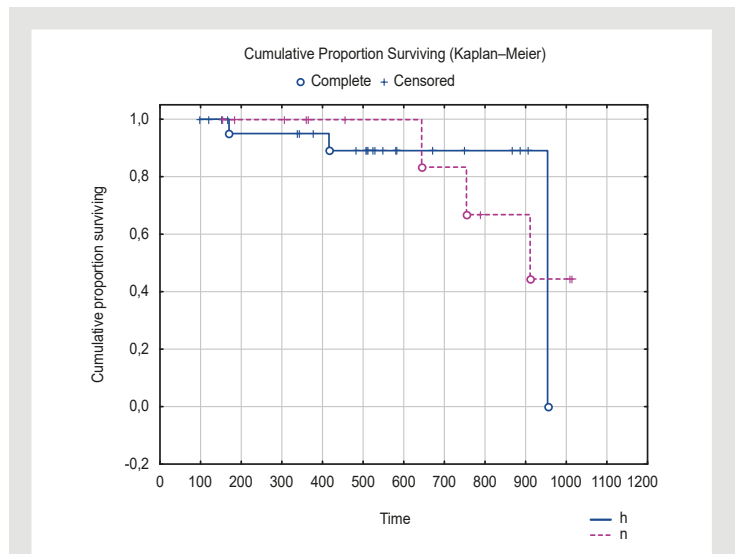


Рис. 3. Частота досягнення кумулятивних кінцевих точок під час 5-річного спостереження у хворих на ХСН зі збереженою ФВ ЛШ залежно від рівня NAG у сечі, різниця статистично не вірогідна (Log-Rank Test; WW = 0,13141; Sum = 5,1465; Var = 1,1763; Test statistic = 0,1211596;  $p = 0,90356$ ).

Група h (high level NAG): хворі на ХСН зі збереженою ФВ ЛШ і підвищеним рівнем біомаркера NAG; група n (normal level NAG): хворі на ХСН зі збереженою ФВ ЛШ і нормальним рівнем біомаркера NAG.

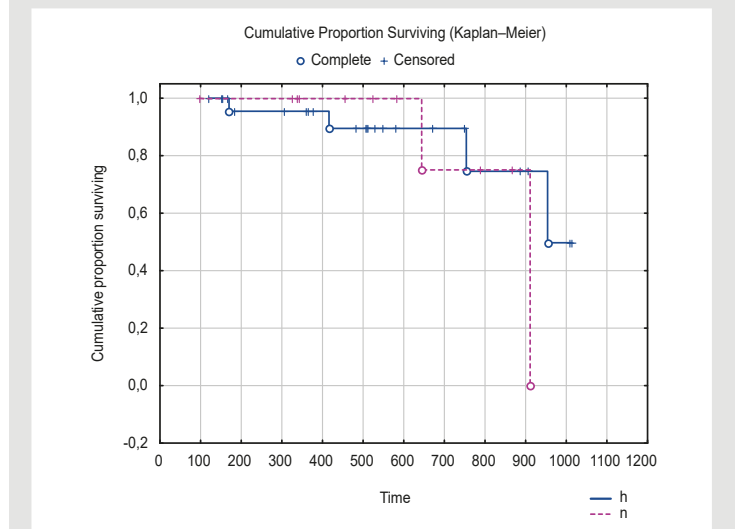


Рис. 4. Частота досягнення кумулятивних кінцевих точок впродовж 5-річного спостереження у хворих на ХСН зі збереженою ФВ ЛШ залежно від концентрації сироваткового NGAL, різниця статистично не вірогідна (Log-Rank Test, WW = -0,4665; Sum = 5,1475; Var = 1,1052; Test statistic = -0,443720;  $p = 0,65724$ ).

Група h (high level NGAL): хворі на ХСН зі збереженою ФВ ЛШ і підвищеним рівнем біомаркера NGAL; група n (normal level NGAL): хворі на ХСН зі збереженою ФВ ЛШ і нормальним рівнем біомаркера NGAL.

раннім початковим підвищенням, а KIM-1 може бути кількісним маркером ураження тубулоінтерстицію; це доводить його більшу прогностичну значущість при ХСН [4].

У дослідженні GISSI-HF доведено, що визначення KIM-1 і NAG у сечі можна використовувати як діагностичний тест для раннього виявлення тубулоінтерстиціального пошкодження у хворих на ХСН із легкою дисфункцією нирок, адже у таких пацієнтів

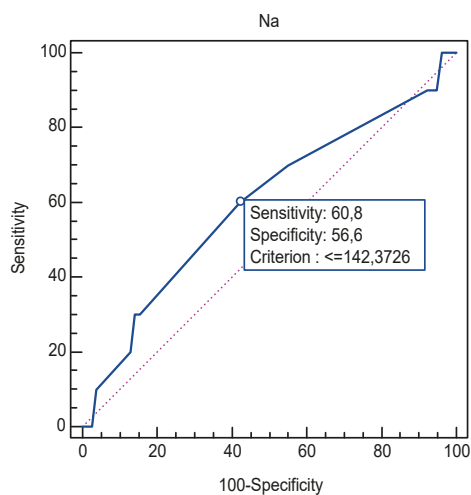


Рис. 5. Точка розподілу показника 5-річного моніторингу плазмової концентрації натрію  $\leq 142,3$  ммоль/л; чутливість – 60,8 %, специфічність – 56,6 %,  $p = 0,2843$ .

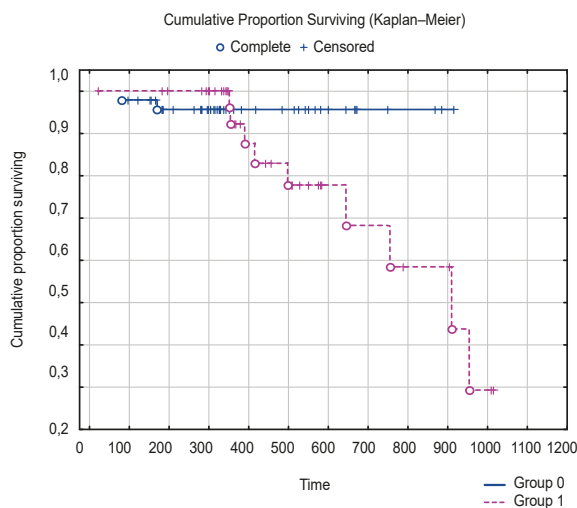


Рис. 6. Частота настання кумулятивних кінцевих точок протягом 5-річного спостереження у хворих на ХСН зі збереженою ФВ ЛШ залежно від концентрації натрію (Cox-Mantel F-Test;  $T1 = 6,882592$ ;  $T2 = 5,117408$ ;  $F(4,18) = 6,052217$ ;  $p = 0,00287$ ). Група 0: хворі з рівнем натрію понад 142,3 ммоль/л; група 1: хворі з рівнем натрію менше ніж 142,3 ммоль/л.

воно має несприятливе прогностичне значення. Пацієнти з нирковою дисфункцією і високим рівнем NAG мали вдвічі більші шанси померти впродовж 1,2 року порівняно з пацієнтами з низьким NAG і нормальною функцією нирок [13].

За висновками F. N. Haredasht et al., підвищення KIM-1 і NAG відбувається протягом перших годин після пошкодження нирок. Серед потенційних переваг цих біомаркерів – очевидна специфічність для ішемічного ураження нирок. Автори наголосили, що рівні KIM-1 і NAG у сечі значно підвищувались при гострому ураженні нирок [14].

В одному з останніх досліджень аналізували KIM-1 у сечі при хронічній та гострій серцевій недостатності щодо діагностичних і прогностичних можливостей серцевих подій [15]. Встановлено, що KIM-1 – неза-

лежний предиктор для комбінованої кінцевої точки прогресування хронічної хвороби нирок та смертності від усіх причин. Цей маркер ураження тубулоінтерстицію передуює переходу від діагностичного маркера гострого ураження нирок до маркера кардіоренального синдрому другого типу [15].

Встановили, що рівень KIM-1 у сечі часто підвищений у пацієнтів із серцевою недостатністю та корелює з тяжкістю захворювання. Отже, рівень KIM-1 у сечі можна використовувати для прогнозування кардіоренального синдрому, надалі він може бути пов'язаний із віддаленими клінічними результатами у пацієнтів із ХСН [16].

У нашому дослідженні показано, що маркери гострого ураження тубулоінтерстицію нирок можуть бути показниками прогнозу виживаності хворих на ХСН впродовж перших шести місяців. Довели переваги сироваткового рівня NGAL над показниками маркерів KIM-1 і NAG у сечі.

Щодо п'ятирічної виживаності, наші дані також збігаються з результатами дослідження A. Atici et al. [17], які не підтвердили переваги KIM-1 у прогнозуванні кардіоренального синдрому при декомпенсованій ХСН. Крім того, у роботі E. Y. M. Chung et al. не доведено роль маркера KIM-1 у сечі під час прогнозування стійкого порушення функції нирок або смертності від усіх причин у пацієнтів із гострою декомпенсованою серцевою недостатністю [18]. Прогностична користь KIM-1 не доведена й у дослідженні за участю хворих на ХСН [13].

Втім, є докази доцільності визначення KIM-1 у хворих на ХСН під час тривалого спостереження – понад 10 років. Так, у дослідженні Health ABC та LIFE показано: підвищення KIM-1 у сечі пов'язане з ризиком ХСН, асоціюється з підвищеним ризиком смертності у людей похилого віку (медіана спостереження – 12,4 року) [19].

У дослідженні K. Fu et al. встановлено, що рівень NAG у сечі при госпіталізації може сприяти виявленню пацієнтів із високим ризиком несприятливих подій. Ці дані підтверджують діагностичну роль NAG у сечі для оцінювання віддаленого прогнозу у хворих на гостру серцеву недостатність [20].

У дослідження GALLANT показано, що рівень NAG у сечі значущо пов'язаний із прогнозом при ХСН, а NGAL має прогностичне значення поряд із натрійуретичними пептидами при гострій серцевій недостатності [21].

NAG сечі як прогностичний маркер в осіб із хронічними захворюваннями також вивчали при ХСН і діабеті. У двох клінічних дослідженнях за участю пацієнтів із ХСН і нормальною функцією нирок встановлено: NAG сечі пов'язаний із дисфункцією лівого шлуночка та прогнозував смертність від усіх причин і повторну госпіталізацію при застійній серцевій недостатності [22].

Згідно з висновками S. Jana et al., як маркер прогресуючого хронічного ураження нирок NAG «працює» не так добре, як KIM-1 або NGAL, але є показником гострого пошкодження нирок після кардіохірургічного втручання [3].

Romejko K. et al. визначили NGAL у сироватці та сечі як чутливий ранній маркер порушення функції ни-

рок у пацієнтів з кардіоваскулярними захворюваннями, передусім у хворих на ХСН [6].

У дослідженні GALLANT доведено, що плазмовий рівень NGAL на час виписки з лікарні хворих на гостру серцеву недостатність слід вважати потужним предиктором ефективності лікування на 30 добу спостереження. NGAL виявився не тільки предиктором ризику пошкодження нирок, але й загальним маркером підвищеного ризику серцево-судинних подій у хворих на гостру серцеву недостатність [21].

У дослідженні X. Chen et al. показано: підвищений сироватковий рівень NGAL асоціювався з гіршим відновленням ФВ ЛШ через 6 місяців після інфаркту міокарда. Встановили, що підвищення NGAL відбувається через 7 днів після інфаркту міокарда і залежить від активації мінералокортикоїдних рецепторів. Автори зафіксували підвищений рівень NGAL у плазмі крові у хворих на ІХС навіть без дисфункції нирок і довели кореляцію ступеня підвищення NGAL з тяжкістю серцевого захворювання [23].

Прогностичне значення NGAL у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями доведено в дослідженнях останніх років. У роботі K. Romejko et al. показано, що у хворих на ІХС із рівнем сироваткового NGAL понад 127 нг/мл частота розвитку інфаркту міокарда в 12 разів вища, особливо з елевацією сегмента ST порівняно з іншими гострими проявами ІХС [6].

Крім того, у дослідженні J. J. H. Chong et al. показано: підвищення сироваткового NGAL корелює з високими ризиками несприятливих кардіоваскулярних подій у жінок похилого віку з ІХС у віддалених періодах [7].

У нашому дослідженні рівень сироваткового NGAL асоціювався зі збільшенням кількості несприятливих кардіоваскулярних подій у хворих на ХСН зі збереженою ФВ ЛШ у перший рік спостереження, а групи хворих на ХСН із нормальним і підвищеним рівнем NGAL через п'ять років спостереження за цим показником достовірно не відрізнялись.

Згідно з результатами нашого дослідження, порушення функції тубулоінтерстицію у хворих на ХСН виявилось більш значущим фактором ризику несприятливих кардіоваскулярних подій у хворих на ХСН і через один, і через п'ять років спостереження. Особливу увагу приділили з'ясуванню ролі вмісту електроліту натрію на прогноз у хворих на ХСН. Як відомо, безпосередню участь у регуляції електролітного балансу бере тубулоінтерстицій нирок. Канальцевим сегментом для реабсорбції є дистальний звивистий каналець. Розрізняють первинний активний транспорт натрію на базолатеральній мембрані та вторинний активний транспорт на апікальній мембрані через Na-Cl симпортер і канали. Цей процес регулюється альдостероном у дистальній частині. Альдостерон націлюється на клітини дистальної частини звивистого каналця, викликаючи синтез і утримання апікального Na і K каналу, а також синтез Na-K АТФази. При переважному ушкодженні проксимальних відділів нефрона порушується реабсорбція органічних сполук (глюкози, амінокислот, білка, сечовини, лактату), а також бікарбонатів, фосфатів,  $Cl^-$ ,  $K^+$ , а при пошкодженнях дистальних відділів ниркових каналців порушуються процеси реабсорбції  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Mg^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$ , води [24].

За даними V. Shah et al., гіпонатріємія легкого та середнього ступенів тяжкості була незалежним чинником річної смертності. Хоча залежність між концентрацією натрію та смертністю не мала лінійного характеру, зменшення вмісту натрію на 1 ммоль/л нижче за 142,9 ммоль/л збільшувало рівень смертності на 10 % (BP = 1,10; 95 % ДІ 1,07–1,12;  $p < 0,0001$ ) [25].

Ці дані підтверджено у дослідженні Y. Su et al. У Китаї в когорті хворих на ХСН зі збереженою ФВ ЛШ гіпонатріємія при надходженні пацієнта до стаціонара значущо пов'язана зі смертністю від усіх причин, повторною госпіталізацією, інсультом впродовж 24 місяців [26].

Rao J. et al. акцентували на збільшенні відносного ризику 90-денної повторної госпіталізації та смертності на 34 % у хворих із гіпонатріємією та низьким рівнем гематокриту (BP = 1,34,  $p = 0,038$ ) [27].

У багатоцентровому дослідженні DAPA-HF також оцінювали імовірність несприятливих подій залежно від рівня натрію. Аналіз з використанням базового рівня натрію як безперервної змінної показав: спостерігали лінійне збільшення частоти несприятливих подій на 5 % для первинної кінцевої точки, на 6 % – для смертності від серцево-судинних та усіх причин при кожному зниженні на 1 ммоль/л концентрації натрію нижче за 142 ммоль/л [10].

У нашому дослідженні виживаності хворих за перший рік граничний рівень натрію становив  $\leq 142,5$  ммоль/л, асоціювався зі збільшенням відносного ризику досягнення кінцевої кумулятивної точки на 22 % (BP = 1,22,  $p = 0,029$ ).

При аналізі показників виживаності за п'ять років встановили: пороговий рівень натріємії майже не змінився. Гіпонатріємія  $\leq 142,3$  ммоль/л мала тенденцію до збільшення відносного ризику досягнення кінцевої кумулятивної точки в 1,04 раза (BP = 1,04; 95 % ДІ 0,85–1,27;  $p = 0,72$ ).

Результати, зіставні з нашими даними, наведено в дослідженні HARVEST, де оцінювали прогностичну роль вмісту натрію при госпіталізації, протягом 90-денного періоду, а також вивчали чотирирічну виживаність хворих на гостру серцеву недостатність. Доведено роль гіпонатріємії як значущого предиктора серцево-судинної смертності (BP = 1,76; 95% ДІ: 1,39–2,23,  $p < 0,001$ ), а також загальної смертності (BP = 1,64; 95 % ДІ: 1,40–1,93,  $p < 0,001$ ) у цих пацієнтів [28].

У дослідженні MIMIC 3 [11] отримали результати, аналогічні нашим: рівні сироваткового натрію  $\leq 137,5$  ммоль/л пов'язані з асоційованим множинним ризиком 30-, 90-, 365-денної і 4-річної смертності від усіх причин у пацієнтів із ХСН.

Отже, рівень натрію в сироватці крові – економічно ефективний і доступний показник аналізу крові, який можна використовувати для визначення ступеня тяжкості серцевої недостатності та прогнозування найближчих і віддалених ризиків смерті в пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю [11].

## Висновки

1. Найпотужнішими чинниками наближеного (1 рік) прогнозу несприятливих серцево-судинних подій

у хворих на хронічну серцеву недостатність зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка є маркер ураження тубулоінтерстицію нирок – сироватковий NGAL понад 168 нг/мл, а також маркер порушення функції тубулоінтерстицію – вміст сироваткового натрію менше за 142,5 ммоль/л.

2. Електролітний дисбаланс, а саме зниження вмісту натрію  $\leq 142,3$  ммоль/л залишається потужним маркером несприятливого віддаленого 5-річного прогнозу у хворих на хронічну серцеву недостатність зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка, а маркер ураження тубулоінтерстицію нирок – сироватковий NGAL – не втрачає прогностичного значення (BP = 5,96; 95 % ДІ 1,17–30,50;  $p = 0,032$ ), не залежить від віку ( $p = 0,409$ ) та статі ( $p = 0,397$ ) хворих.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у вивченні прогностичного значення гіпонатріємії у прогнозі виживаності хворих із різними фенотипами ХСН (зі зниженою та проміжною ФВ ЛШ).

### Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР «Діагностика, лікування та прогнозування перебігу гіпертонічної хвороби на тлі факторів додаткового кардіо-васкулярного ризику (дисметаболічний синдром, порушення мозкового кровообігу)», держреєстрація № 0123U100222 (2022–2027).

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.  
**Конфлікт інтересів:** відсутній.

Надійшла до редакції / Received: 28.12.2023

Після доопрацювання / Revised: 15.01.2024

Схвалено до друку / Accepted: 18.01.2024

### Відомості про авторів:

Сиволоп В. В., д-р мед. наук, професор каф. пропедевтики внутрішньої медицини, променевої діагностики та променевої терапії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-9865-4325

Лисенко В. А., д-р філософії, асистент каф. пропедевтики внутрішньої медицини, променевої діагностики та променевої терапії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-7502-0127

Світлий М. О., магістр 2 року навчання, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

### Information about the authors:

Syvolap V. V., MD, PhD, DSc, Professor, Professor of the Department of Propaedeutic of Internal Medicine, Radiation Diagnostic and Radiation Therapy, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Lysenko V. A., MD, PhD, Assistant of the Department of Propaedeutic of Internal Medicine, Radiation Diagnostic and Radiation Therapy, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Svitlyi M. O., student of the 2<sup>nd</sup> year study master's degree, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

### References

- Lysenko VA, Syvolap VV, Potapenko MS. The relationship between systolic function and serum NGAL levels in patients with chronic heart failure of ischemic origin. *Zaporozhye Medical Journal*, 2021;23(2):184-8. doi: 10.14739/2310-1210.2021.2.223741
- Miyamori D, Tanaka M, Sato T, Endo K, Mori K, Mikami T, et al. Coexistence of Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease and Chronic Kidney Disease Is a More Potent Risk Factor for Ischemic Heart Disease. *J Am Heart Assoc*. 2023;12(14):e030269. doi: 10.1161/JAHA.123.030269
- Jana S, Mitra P, Roy S. Proficient Novel Biomarkers Guide Early Detection of Acute Kidney Injury: A Review. *Diseases*. 2022;11(1):8. doi: 10.3390/diseases11010008
- Brankovic M, Akkerhuis KM, Hoorn EJ, van Boven N, van den Berge JC, Constantinescu A, et al. Renal tubular damage and worsening renal function in chronic heart failure: Clinical determinants and relation to prognosis (Bio-SHIFT study). *Clin Cardiol*. 2020;43(6):630-8. doi: 10.1002/clc.23359
- Buliga-Finis ON, Ouatu A, Badescu MC, Dima N, Tanase DM, Richter P, et al. Beyond the Cardiorenal Syndrome: Pathophysiological Approaches and Biomarkers for Renal and Cardiac Crosstalk. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(4):773. doi: 10.3390/diagnostics12040773
- Romejko K, Markowska M, Niemczyk S. The Review of Current Knowledge on Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL). *Int J Mol Sci*. 2023;24(13):10470. doi: 10.3390/ijms241310470
- Chong JH, Prince RL, Thompson PL, Thavapalachandran S, Ooi E, Devine A, et al. Association Between Plasma Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin and Cardiac Disease Hospitalizations and Deaths in Older Women. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(1):e011028. doi: 10.1161/JAHA.118.011028
- Lysenko VA, Syvolap VV. Independent predictors of adverse cardiovascular events in patients with CHF of ischemic origin. *East European Scientific Journal*. 2021;69(5):33-7. doi: 10.31618/ESSA.2782-1994.2021.1.69.42
- Christopoulou E, Liamis G, Naka K, Touloupis P, Gkartzonikas I, Florentin M. Hyponatremia in Patients with Heart Failure beyond the Neurohormonal Activation Associated with Reduced Cardiac Output: A Holistic Approach. *Cardiology*. 2022;147(5-6):507-20. doi: 10.1159/000526912
- Yeoh SE, Docherty KF, Jhund PS, Petrie MC, Inzucchi SE, Køber L, et al. Relationship of Dapagliflozin With Serum Sodium: Findings From the DAPA-HF Trial. *JACC Heart Fail*. 2022;10(5):306-18. doi: 10.1016/j.jchf.2022.01.019
- Peng S, Peng J, Yang L, Ke W. Relationship between serum sodium levels and all-cause mortality in congestive heart failure patients: A retrospective cohort study based on the Mimic-III database. *Front Cardiovasc Med*. 2023;9:1082845. doi: 10.3389/fcvm.2022.1082845
- Voronkov LH, Amosova KM, Dziak HV, Zharinov OY, Kovalenko VM, Korkushko OV, et al. Rekomendatsii Asotsiatsii kardiologiv Ukrainy z diahnozyky ta likuvannia khronichnoi sertsevoi nedostatnosti (2017) [Guidelines of the Ukrainian Association of Cardiology for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure (2017)]. *Sertseva nedostatnist ta komorbidni stany*. 2017;1(Suppl 1):1-66. Ukrainian.
- Josa-Laorden C, Rubio-Gracia J, Sánchez-Martel M, Torcal P, Garcés-Horna V, Sola-Martínez A, et al. Elevated urinary kidney injury molecule 1 at discharge strongly predicts early mortality following an episode of acute decompensated heart failure. *Pol Arch Intern Med*. 2022;132(9):16284. doi: 10.20452/pamw.16284
- Haredasht FN, Vanhoutte L, Vens C, Pottel H, Viaene L, De Corte W. Validated risk prediction models for outcomes of acute kidney injury: a systematic review. *BMC Nephrol*. 2023;24(1):133. doi: 10.1186/s12882-023-03150-0
- Łagosz P, Biegus J, Urban S, Zymliński R. Renal Assessment in Acute Cardiorenal Syndrome. *Biomolecules*. 2023;13(2):239. doi: 10.3390/biom13020239
- Zdanowicz A, Urban S, Ponikowska B, Iwanek G, Zymliński R, Ponikowski P, et al. Novel Biomarkers of Renal Dysfunction and Congestion in Heart Failure. *J Pers Med*. 2022;12(6):898. doi: 10.3390/jpm12060898
- Atici A, Emet S, Toprak ID, Cakmak R, Akarsu M, Tukek T. The role of kidney injury molecule-1 in predicting cardiorenal syndrome type 1 after diuretic treatment. *Arch Med Sci Atheroscler Dis*. 2019;4:e208-14. doi: 10.5114/amsad.2019.87305
- Chung EY, Trinh K, Li J, Hahn SH, Endre ZH, Rogers NM, et al. Biomarkers in Cardiorenal Syndrome and Potential Insights Into Novel Therapeutics. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:868658. doi: 10.3389/fcvm.2022.868658
- Sheshadri A, Lai M, Hsu FC, Bauer SR, Chen SH, Tse W, et al. Structured Moderate Exercise and Biomarkers of Kidney Health in Sedentary Older Adults: The Lifestyle Interventions and Independence for Elders Randomized Clinical Trial. *Kidney Med*. 2023;5(11):100721. doi: 10.1016/j.xkme.2023.100721
- Fu K, Hu Y, Zhang H, Wang C, Lin Z, Lu H, et al. Insights of Worsening Renal Function in Type 1 Cardiorenal Syndrome: From the Pathogenesis, Biomarkers to Treatment. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:760152. doi: 10.3389/fcvm.2021.760152
- Kenneally LF, Lorenzo M, Romero-González G, Cobo M, Núñez G, Górriz JL, et al. Kidney function changes in acute heart failure: a

- practical approach to interpretation and management. *Clin Kidney J.* 2023;16(10):1587-99. doi: [10.1093/ckj/sfad031](https://doi.org/10.1093/ckj/sfad031)
22. Otaki Y, Watanabe T, Shimizu M, Tachibana S, Sato J, Kobayashi Y, et al. Renal tubular damage and clinical outcome in heart failure with preserved ejection fraction and chronic kidney disease. *ESC Heart Fail.* 2023;10(4):2458-68. doi: [10.1002/ehf2.14378](https://doi.org/10.1002/ehf2.14378)
  23. Chen X, Li X, Zhang K, Lian K, Zhang W, Song Y, et al. The role of a novel mineralocorticoid receptor antagonist, finerenone, in chronic kidney disease: mechanisms and clinical advances. *Clin Exp Nephrol.* 2024;28(2):125-35. doi: [10.1007/s10157-023-02413-2](https://doi.org/10.1007/s10157-023-02413-2)
  24. Ogobuiro I, Tuma F. Physiology, Renal. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538339/>
  25. Shah V, Jahan N. Prognostic Significance of Hyponatremia in ST-elevation Myocardial Infarction/Heart Failure Patients. *Cureus.* 2019;11(9):e5673. doi: [10.7759/cureus.5673](https://doi.org/10.7759/cureus.5673)
  26. Su Y, Ma M, Zhang H, Pan X, Zhang X, Zhang F, et al. Prognostic value of serum hyponatremia for outcomes in patients with heart failure with preserved ejection fraction: An observational cohort study. *Exp Ther Med.* 2020;20(5):101. doi: [10.3892/etm.2020.9231](https://doi.org/10.3892/etm.2020.9231)
  27. Rao J, Ma Y, Long J, Tu Y, Guo Z. The combined impact of hyponatremia and hematocrit on the risk for 90-day readmission and death in patients with heart failure: dilutional hyponatremia versus depletional hyponatremia. *Ann Saudi Med.* 2023;43(1):17-24. doi: [10.5144/0256-4947.2023.17](https://doi.org/10.5144/0256-4947.2023.17)
  28. Sarastrri Y, Zebua JI, Lubis PN, Zahra F, Lubis AC. Admission hyponatremia as heart failure events predictor in patients with acute heart failure. *ESC Heart Fail.* 2023;10(5):2966-72. doi: [10.1002/ehf2.14472](https://doi.org/10.1002/ehf2.14472)

# Оцінка антизапальних властивостей поверхні дентальних імплантатів залежно від типу обробки (частина I)

С. Д. Варжапетян<sup>id</sup>\*A,B,C,D,F, М. А. Шишкін<sup>id</sup>A,C,F, Т. В. Строгонова<sup>id</sup>C,D,E

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

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

**Ключові слова:** титан, дентальний імплантат, обробка поверхні, періімплантит, коефіцієнт стабільності, шелепно-лицева ділянка, хірургічне лікування.

**Патологія. 2024.**  
**T. 21, № 1(60).**  
**C. 14-22**

\*E-mail:  
sw050773@gmail.com

**Мета роботи** – дослідження антизапальних властивостей поверхні комерційних дентальних імплантатів із різним методом обробки на прикладі перебігу першого етапу імплантації.

**Матеріали і методи.** Використано дентальні імплантати з титану з обробкою поверхні 3D Active і Xpeed. Досліджено мікроструктуру поверхні та біосумісність зразків, корозію поверхні, здійснили елементний аналіз поверхні. Оцінили тяжкість перебігу періімплантиту та мукозиту за глибиною періімплантної кишені та кровотечі при зондуванні; визначили коефіцієнт стабільності імплантатів (КСІ). Для множинного порівняння вибірок використали медіанний тест ( $\chi^2$ ), тест Краскела–Волліса (H), однофакторний дисперсійний аналіз (F). Різницю параметрів вважали статистично значущою на рівні  $p \leq 0,05$ .

**Результати.** Поверхня імплантатів 3D Active монолітна, з порами округлої форми – лунками різного діаметра та глибини; верхній шар зразка Xpeed складається з фрагментів прямокутної чи полігональної форми, що щільно прилягають один до одного, як черепиця, залишаючи назовні прямокутні грані. На поверхні зразків 3D Active, крім кисню та вуглецю, виявили фосфор (5,04 ваг%), а також S, Ca, Na, Zr, Zn ( $\leq 1,0$  ваг%). Суттєва відмінність елементного складу імплантатів Xpeed – наявність хлору (0,07 ваг% проти 0,93 ваг%), силіцію (0,10 ваг% проти 0,14 ваг%), алюмінію (0,06 ваг% проти 0,23 ваг% відповідно), зі значною перевагою за вмістом цих елементів. Xpeed містив незначний ваговий відсоток заліза – 0,12 ваг%.

Оцінювання адгезії клітин до поверхні зразків на першу добу інкубації показало, що зразки з поверхнею Xpeed і 3D Active статистично значущо не відрізнялися. На 7 добу інкубації рівень редукції резазурину в Xpeed менший, але достовірну різницю не зафіксували ( $p > 0,05$ ). Клінічні ознаки резорбції кісткової тканини спостерігали навколо 36,4 % імплантатів 3D Active, 60,0 % – Xpeed ( $p = 0,3$ ); запалення слизової оболонки – у ділянках встановлення 54,5 % імплантатів 3D Active. Навколо імплантатів Xpeed ознак мукозиту не визначили ( $p = 0,23$ ). Було «втрачено» 9,1 % імплантатів 3D Active; випадків втрати імплантатів Xpeed не визначено. КСІ 3D Active становив  $64,0 \pm 5,9$  од., Xpeed –  $65,1 \pm 3,7$  од.

**Висновки.** За показниками КСІ титанові імплантати з покриттям Xpeed ( $65,1 \pm 3,7$  од) і 3D Active ( $64,0 \pm 5,9$  од) зіставні. Резорбцію кісткової тканини без ознак запалення частіше фіксували навколо імплантатів із покриттям Xpeed, ніж навколо імплантатів із покриттям 3D Active. Клінічні ознаки запалення частіші та складніші навколо імплантатів із покриттям 3D Active. Це позначилося і на тяжкості перебігу першого етапу імплантації, і на його результатах. Імплантати з покриттям Xpeed «надійніші», ніж 3D Active: втрачено 9,1 % імплантатів 3D Active, а Xpeed – 0,0 %.

**Keywords:** titanium, dental implantation surface treatment, peri-implantitis, stability factor, maxillofacial area, surgical treatment.

**Pathologia.**  
**2024;21(1):14-22**

## Evaluation of anti-inflammatory properties on the surface of dental implants depending on the type of processing (Part 1)

S. D. Varzhapetian, M. A. Shyshkin, T. V. Strohonova

**The aim.** To study of the anti-inflammatory properties of the surface of commercial dental implants with different processing methods using the example of the course of the first stage of implantation.

**Materials and methods.** Dental implants made of titanium with 3D Active and Xpeed surface treatment were used. The surface microstructure and biocompatibility of the samples, surface corrosion, elemental analysis of the surface was studied. The assessment of the severity of peri-implantitis and mucositis based on the depth of the peri-implant pocket and bleeding during probing, determination of the coefficient of stability of implants (KSI) is given. Median test ( $\chi^2$ ), Kruskal–Wallis test (H), univariate variance analysis (F) were used for multiple comparison of samples. The difference in parameters was considered statistically significant at the  $p \leq 0.05$  level.

**Results.** The surfaces of 3D Active implants are monolithic with rounded pores in the form of wells of different diameters and depths; the upper layer of the Xpeed sample consists of closely adjacent to each other fragments of a rectangular or polygonal shape, in the form of tiles, leaving rectangular faces on the outside. On the surface of the 3D Active samples, in addition to oxygen and carbon, there was phosphorus – 5.04 wt%, as well as S, Ca, Na, Zr, Zn which weight percentage did not exceed 1 wt%. A significant difference in the elemental composition of Xpeed implants was the presence of chlorine 0.07 wt% and 0.93 wt%, silicon – 0.10 wt% and 0.14 wt%, aluminum 0.06 wt% and 0.23 wt%, respectively, with the latter has a significant advantage in these elements. Xpeed had an insignificant weight percentage of iron in its composition – 0.12 wt%.

The assessment of cell adhesion to the surface of the samples on the first day of incubation demonstrated that the samples with the Xpeed and 3D Active surfaces did not have a statistically significant difference between them. Also, on the 7<sup>th</sup> day of incubation, the level of reduction of resazurin in Xpeed was lower, no significant difference was observed ( $p > 0.05$ ).

The clinical signs of bone tissue resorption were identified in 36.4 % of 3D Active implants and 60.0 % of Xpeed implants ( $p = 0.3$ ); inflammation of the mucous membrane – in the areas of installation of 54.5 % of 3D Active implants. No signs of mucositis were detected around the Xpeed implants ( $p = 0.23$ ). 9.1 % of 3D Active implants were “lost”; no cases of loss of Xpeed implants have been identified. The KSI of 3D Active –  $64.0 \pm 5.9$  units, Xpeed –  $65.1 \pm 3.7$  units.

**Conclusions.** According to KSI indicators, titanium implants with Xpeed coating ( $65.1 \pm 3.7$  units) and 3D Active ( $64.0 \pm 5.9$  units) showed the same capabilities. Bone tissue resorption without signs of inflammation is more common around Xpeed-coated implants than 3D Active-coated implants. Clinical signs of inflammation are more frequent and more severe around implants with a 3D Active coating, which affected both the severity of the course of the first stage of implantation and its results. Xpeed-coated implants are more reliable than 3D Active: loss among 3D Active implants was 9.1 %, Xpeed – 0.0 %.

Револуцією в стоматологічній реабілітації стало використання дентальних імплантатів для заміщення коренів видалених зубів. Фундаментально передумовою вдалої імплантації є біологічне з'єднання поверхні імплантату й кісткової тканини – остеоінтеграція [1]. Незважаючи на високий рівень «виживання» імплантатів (94,6 %) і високий відсоток пацієнтів, котрі задоволені результатами лікування (90,0 %), доволі частими є ускладнення запального характеру, зокрема періімплантні захворювання, що у тяжких випадках призводять до втрати імплантатів [2,3].

Характерною рисою періімплантиту порівняно з іншими патологічними процесами, що можуть бути спровоковані встановленням імплантату, є мукозит [4]. Накопичення мікроорганізмів на поверхні дентальних імплантатів у формі біоплівки – основний механізм розвитку періімплантиту через кілька тижнів після операції [5]. Тому важливою умовою ранньої остеоінтеграції та довгострокового успіху реабілітації є антибактеріальні властивості дентального імплантату [6].

Титан і його сплави широко використовують для створення зубних імплантатів, оскільки він має такі механічні властивості, як біосумісність, корозійна стійкість, немагнетичність і нетоксичність [5]. Разом із тим, «чистому» титану бракує антизапальних властивостей [7]. Щоб досягти антибактеріального ефекту, запропоновано модифікації поверхні імплантату – зміну фізико-хімічних характеристик поверхні, зокрема шорсткості, поверхневої вільної енергії та змочуваності. Крім того, аби запобігти колонізації бактеріями, титанову поверхню можна обробити додаванням матеріалів або агентів у формі покриттів [8]. Отже, титанові імплантати чутливі до бактеріальної адгезії залежно від поверхні [9].

У дослідженнях останніх років фіксували передчасне відторгнення дентального імплантату внаслідок точкової корозії поверхні під впливом біологічного середовища, що пов'язане з перерозподілом титану і ванадію в поверхневому шарі імплантату при контакті з тілом людини. Корозійне пошкодження спричиняє ослаблення механічної фіксації імплантату в кістковій тканині та її деградацію. Тому вкрай важливим є оптимальний вибір технології та режиму модифікації поверхні під час виготовлення дентальних імплантатів, враховуючи умови використання [10].

На жаль, виробники комерційних дентальних імплантатів не надають вичерпної інформації щодо антизапальних можливостей поверхні дентального імплантату. Але ця характеристика є важливим чинником впливу на результати лікування, її треба брати до уваги під час планування лікування поряд з іншими об'єктивними показниками – клінічними параметрами та даними комп'ютерної томографії (КТ).

## Мета роботи

Дослідження антизапальних властивостей поверхні комерційних дентальних імплантатів із різним методом обробки на прикладі перебігу першого етапу імплантації.

## Матеріали і методи дослідження

У цій частині публікації наведено результати дослідження двох комерційних гвинтових інтраосальних дентальних імплантатів: AlfaDent (модель Active Kopus) і MegaGen (модель AnyOne). Ці імплантати виготовлені з титану марки Ti-Grade 5 (Ti6Al-4V) з обробкою поверхні 3D Active і Xpeed – модифікації SLA.

Прооперували 33 пацієнтів віком від 25 до 60 років, встановили 47 внутрішньокісткових гвинтових імплантатів: 22 (46,8 %) – AlfaDent, 25 (53,2 %) – MegaGen.

Лабораторний етап дослідження поверхні здійснили на базі Центру колективного користування науковим обладнанням Сумського державного університету під керівництвом д-ра мед. наук, професора М. В. Погорелова.

Мікроструктуру поверхні зразків вивчали за допомогою скануючого електронного мікроскопа (СЕМ) SEO-SEM Inspect S50-B «FEI Company» (Чеська Республіка). Після *in vitro* дослідження та фіксації клітин для уникнення накопичення поверхневого заряду матеріали покривали шаром срібла (30–50 нм) у вакуумній установці ВУП-5М (SELM, м. Суми, Україна). Характеризацію рельєфу поверхні, наявність і розміри пористих структур оцінювали шляхом обробки зображень СЕМ за допомогою відкритого програмного забезпечення ImageJ 1.51w (University of Wisconsin, Madison, WI, USA).

Елементний аналіз поверхні зразків здійснили шляхом дисперсійної рентгенівської спектроскопії з використанням X-ray spectrometer (AZ-tecOne with X-MaxN20, Oxford Instruments plc, Abingdon, UK).

Корозію поверхні зразків *in vitro* оцінювали в розчині Simulated Body Fluid (SBF), що містить концентрації іонів, еквівалентні концентраціям у плазмі крові людини. Дослідження здійснили за температури 37 °C та pH 7,4. Зразки занурювали в стерильний розчин SBF на 7 діб, потім висушували та повторно виконували СЕМ із постопрацюванням. Крім того, здійснили дисперсійну рентгенівську спектроскопію. Результати порівняли з даними, що встановили до початку деградації.

Біосумісність матеріалів визначали, використовуючи культуру мезенхімальних стовбурових клітин. Клітини культивували в CO<sub>2</sub> інкубаторі (Biosan, Латвія) з використанням середовища Ігла в модифікації Дуль-

беко з додаванням поживної суміші F-12 (DMEM/F-12, Gibco, США), що доповнене ампіциліну натрієвою сіллю в концентрації 100 одиниць/мл, стрептомицином (100 мкг/мл), амфотерицином В (2,5 мкг/мл), фетальною бичачою сироваткою (10 % від об'єму середовища) (Gibco, США), при температурі 37 °С, 5 % CO<sub>2</sub> та вологості 98 %. Враховуючи округлу форму, зразки помістили в силіконову підставку, щоб їх знерухомити (рис. 1).

Клітини засівали в 24-лункові планшети при щільності  $2 \times 10^4$  клітин/см<sup>2</sup>. Через 24 год кожен зразок із силіконовою підставкою переносили у новий планшет. Завдяки цьому враховували лише життєздатні клітини, що прикріпилися до поверхні зразка. В кожну лунку додавали 100 мкл (10 % об'єму середовища) розчину резазурину в концентрації 15 мг/мл<sup>-1</sup>. Для контролю використовували лунки, що містять лише клітини, а також середовище без зразків. Планшети інкубували протягом 6 год при 37 °С без доступу світла. Із кожної лунки переносили 100 мкл середовища в 96-лунковий планшет, вимірювали поглинання за допомогою Multiskan FC (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA) при довжинах хвиль 570 нм і 600 нм. Редукцію резазурину визначали на першу, третю та сьому добу з трьома повторами для кожного виду зразків.

Після дослідження цитотоксичності зразки поділили на дві групи. Зразки першої групи відмивали від середовища DMEM/F12 розчином PBS, клітини фіксували на поверхні зразків 2,5 % розчином глутаральдегіду протягом 1 год. Після цього зневоднювали в спиртах висхідної концентрації. Надалі зразки висушували та готували до СЕМ шляхом напилення срібла. Зразки другої групи після промивання фіксували в 4 % забуференого формальдегіду протягом 20 хв, промивали розчином PBS та занурювали в розчин DAPI в розведенні 1 : 10 000 для забарвлення життєздатних ядер клітин. Фотографували за допомогою флуоресцентного мікроскопа Carl Zeiss AG, опрацювали з використанням програмного забезпечення ZEN 3.0.

**Клінічний етап дослідження (протокол дентальної імплантації).** Хірургічний етап дентальної імплантації проведено, враховуючи результати клінічного дослідження і КТ. Дентальні внутрішньокісткові гвинтові імплантати встановили відповідно до протоколу фірми-виробника. У всіх випадках імплантат встановлювали ручним методом, формувач ясен встановлювали на другому хірургічному етапі.

У дослідження не залучали пацієнтів із полівалентною лікарською алергією, гострими інфекційними захворюваннями, злоякісними новоутвореннями, хворобами крові та кровотворних органів, захворюваннями центральної та периферичної нервової системи, імунопатологічними синдромами, хронічними ендокринними й системними захворюваннями.

Протокол одночасного встановлення імплантату безпосередньо в комірку видаленого зуба виключали. Передопераційну підготовку та підготовку порожнини рота здійснили за стандартною методикою.

Значення індексів гігієни в дослідженні не враховували, стан порожнини рота всіх обстежених визначили як умовно інфікований. У всіх випадках імплантації, що вивчали у межах цього дослідження, дентальні ім-



Рис. 1. Фіксація зразків у лунках за допомогою силіконової підставки.

плантати встановлено в ділянках видалених жувальних зубів. Розподіл за локалізацією дефектів зубного ряду на щелепах майже однаковий.

Для клінічного оцінювання якості першого хірургічного етапу лікування після встановлення імплантатів використали об'єктивні методи дослідження в період між першим і другим хірургічними етапами. Ступінь вираженості запалення навколо імплантату визначали одразу після виникнення клінічних ознак.

За основу дослідження взяли аналіз результатів огляду пацієнтів і рентгенологічних показників (ОПТГ, ВРЗ). Головна клінічна ознака періімплантного мукозиту – кровотеча при зондуванні (КПЗ), хоча він може виявлятися також еритемою, набряком і нагноєнням [11].

Діагноз періімплантиту встановлено на підставі рентгенологічних ознак втрати кістки, що оточує імплантат, з формуванням періімплантної кишені. Діагноз мукозиту встановлювали, коли в пацієнта виникала кровотеча з слизової оболонки навколо імплантату протягом 30 секунд після зондування.

Впродовж усіх етапів імплантаційної реабілітації (планування лікування, хірургічний та ортопедичний етапи) клініцисти та пацієнти повинні постійно контролювати етіологічний (бактеріальний наліт) та інші чинники, щоб мінімізувати ризик розвитку періімплантиту.

Діагностичний параметр оцінювання тяжкості періімплантиту та мукозиту – глибина періімплантної кишені (ГПК), що вимірювали за допомогою ручного пародонтального зонда, та КПЗ. Залежно від ГПК і втрати кісткової маси періімплантиту оцінювали за класифікацією S. J. Froum та P. S. Rosen. Згідно з нею, легку форму періімплантиту визначали при втраті кісткової маси <25 % довжини імплантату; помірну форму – при втраті кісткової маси 25–50 % довжини імплантату; тяжку форму періімплантиту – при втраті кісткової тканини >50 % довжини імплантату [11].





Рис. 2. Прилад для частотно-резонансного аналізу стійкості імплантату.

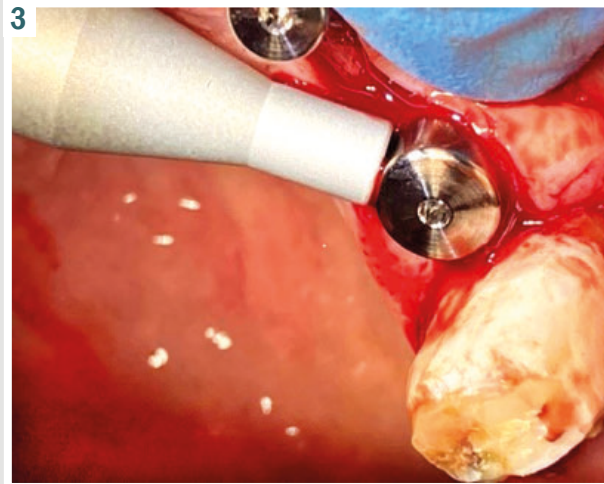


Рис. 3. Фото процесу визначення КСІ на другому етапі.

Згідно з останніми рекомендаціями, діагноз періімплантний мукозит може бути встановлений, якщо виникає КПЗ або нагноєння слизової оболонки навколо імплантату. Застосовують таку класифікацію: легкий ступінь мукозиту – кровотеча виникає не раніше ніж через 30 секунд; помірний ступінь – кровотеча виникає менше ніж за 30 секунд; тяжкий ступінь мукозиту – кровотеча і/або гнійні виділення виникають під час їди чи чищення зубів.

Коефіцієнт стабільності імплантатів (КСІ) визначали приладом AnyCheck (NeoBiotech, Південна Корея) (рис. 2, 3).

Результат вимірювання – число від 01 до 99: від 01 до 59 будуть показані червоним кольором, від 60 до 64 – помаранчевим, від 65 до 99 – зеленим. Чим меншим є значення, тим нижчий ступінь остеоінтеграції.

Розрізняли ступені періімплантиту: 1 – легка форма; 2 – помірна; 3 – тяжка форма; 4 – втрата імплантату.

Результати опрацювали за допомогою статистичного пакету Statistica for Windows 13 (StatSoft Inc., ліцензія № JРZ804I382130ARC10-J). Для оцінювання значущості різниці побудували й порівняли 95 % довірчі інтервали (95 % CI) для рангів. Дані наведено як середні значення та стандартні відхилення ( $M \pm m$ ), 95 % довірчі інтервали, медіани та 25 %, 75 % квантилі ( $Me [Q1; Q2]$ ). Для множинного порівняння вибірок використали медіанний тест ( $\chi^2$ ), тест Краскела–Волліса (H), однофакторний дисперсійний аналіз (F). Різницю параметрів вважали статистично значущою на рівні  $p \leq 0,05$ .

## Результати

У результаті аналізу зображень СЕМ поверхні дентальних імплантатів визначили, що всі зразки мають розгалужену пористу поверхню. Зауважили, що характер поверхні 3D Active (AlfaDent) суттєво відрізняється від Хреед (AnyOne) (рис. 4). Так, шар модифікованої поверхні імплантатів 3D Active монолітний із порами округлої форми – лунками різного діаметра та глиби-

ни. Середня площа перерізу пор становила 2,25 мкм, діапазон значень – від 0,042 мкм<sup>2</sup> до 725,36 мкм<sup>2</sup>. У 95 % вимірювань значення площі перерізу пор не перевищувала 8,5 мкм<sup>2</sup>. Товщина балок між порами становила  $17,43 \pm 2,70$  мкм<sup>2</sup>.

Дентальні імплантати Хреед мали відмінні характеристики, як-от відсутність будь-яких дрібних пор чи каналів. При невеликому збільшенні встановили, що поверхня імплантату Хреед мала монолітну структуру з піками різної висоти. При збільшенні у 20 000 разів можна побачити, що верхній шар зразка складається з фрагментів прямокутної чи полігональної форми, що щільно прилягають один до одного. Максимальний розмір цих структур – від 0,5 мкм<sup>2</sup> до 4,0 мкм<sup>2</sup>; вони як черепиця вкривали поверхню імплантату, залишаючи назовні прямокутні грані.

Елементний аналіз з використанням методу дисперсійної рентгенівської спектроскопії показав, що основний елемент – титан. Це відповідає загальному опису матеріалів (рис. 5).

На поверхні зразків 3D Active, крім кисню та вуглецю, зафіксували фосфор (5,04 ваг%), а також S, Ca, Na, Zr, Zn ( $\leq 1,0$  ваг%). Суттєва відмінність елементного складу імплантатів Хреед – наявність хлору (0,07 ваг% проти 0,93 ваг%), силіцію (0,10 ваг% проти 0,14 ваг%), алюмінію (0,06 ваг% проти 0,23 ваг% відповідно), зі значною перевагою за вмістом цих елементів. Хреед містив незначний ваговий відсоток заліза – 0,12 ваг%.

Після 7 діб дослідження корозії дентальних імплантатів (*in vitro*) у розчині SBF макроскопічні зміни на зразках не зафіксовані. Проте, за даними СЕМ поверхні, виявили істотне згладжування рельєфу, властиве зразкам усіх видів. Так, для імплантатів 3D Active характерне зменшення глибини пор, стоншення або часткове руйнування балок. Середня площа перерізу пор для 3D Active становила 1,03 мкм<sup>2</sup>. У різних ділянках поверхні всіх зразків визначали відкладення неоднорідної товщини, що також додатково згладжували рельєф. Для 3D Active та Хреед корозія призвела до згладжування поверхні та зменшення пористості: до

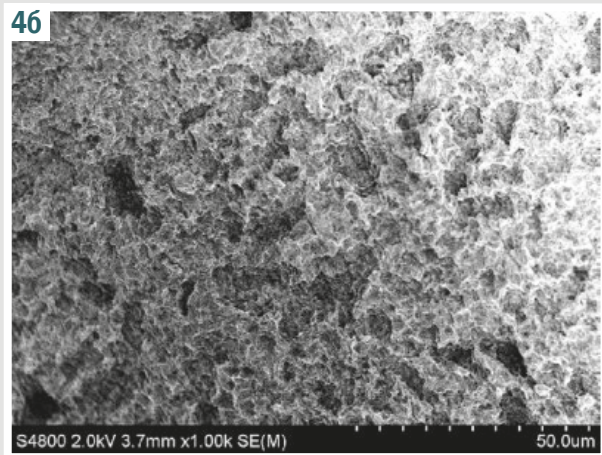
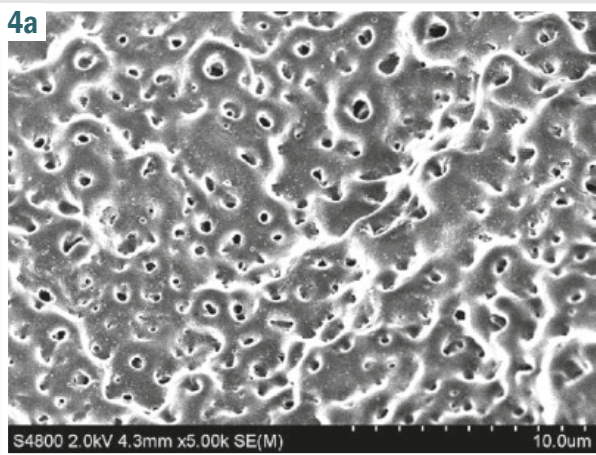


Рис. 4. Зображення СЕМ поверхні дентальних імплантатів із різним типом обробки.

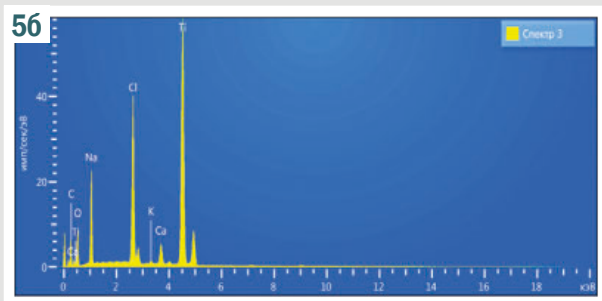
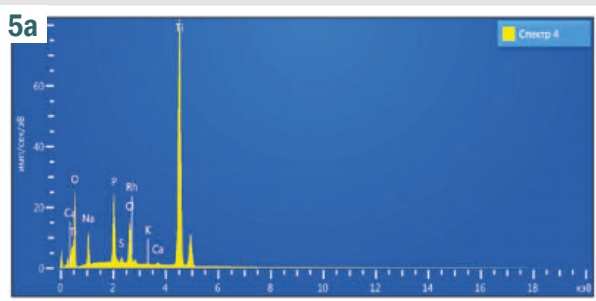


Рис. 5. Елементний аналіз поверхні дентальних імплантатів.

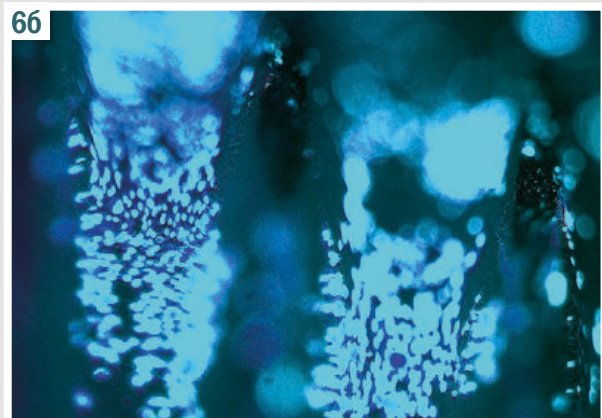
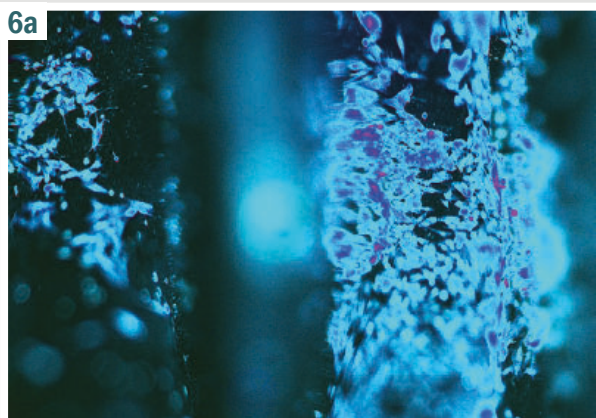


Рис. 6. Флуоресцентна мікроскопія з забарвленням DAPI через 7 діб інкубації.

24,67 ± 2,28 % для 3D Active, що не досягло рівня статистичної значущості ( $p > 0,05$ ) порівняно з вихідними даними; для Хреед зафіксовано вірогідне зменшення – до 24,51 ± 1,37 % ( $p < 0,05$ ). Пористість імплантатів 3D Active та Хреед через 7 діб дослідження корозії відрізнялась недостовірно ( $p > 0,05$ ).

Елементний склад поверхні зразків після 7 діб експозиції в розчині SBF мав істотні відмінності. Так, зафіксували зниження кальцію на 28 ваг% у зразка 3D Active, його рівень становив 0,18 ваг%. Ваговий відсоток фосфору збільшився на 5,79 ваг%, але Ca/P співвідношення дорівнювало 0,03. Крім того, не зафіксували цирконій і цинк, майже не змінився

рівень сірки. Визначили мінімальний рівень калію – 0,08 ваг%.

На поверхні імплантату Хреед значно зменшився рівень кальцію – на 32,54 ваг%. Не зафіксовано фосфор і такі елементи, як Si, Al, Fe, S, Zn. На 96,67 ваг% збільшився рівень натрію, на 99,39 ваг% – хлору. Визначили 0,28 ваг% калію, що попередньо не ідентифікували.

Оцінювання цитотоксичності імплантатів за відсотком редукції резазурину визначає кількість життєздатних клітин. Дослідження адгезії клітин до поверхні зразків на першу добу інкубації показало: зразки з поверхнею Хреед і 3D Active вірогідно не

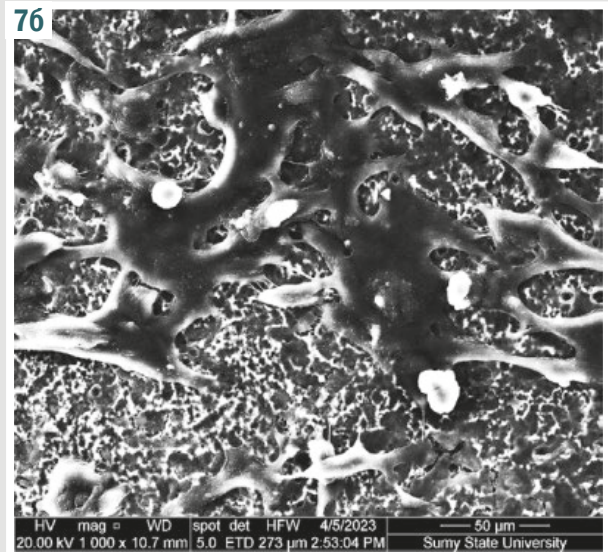
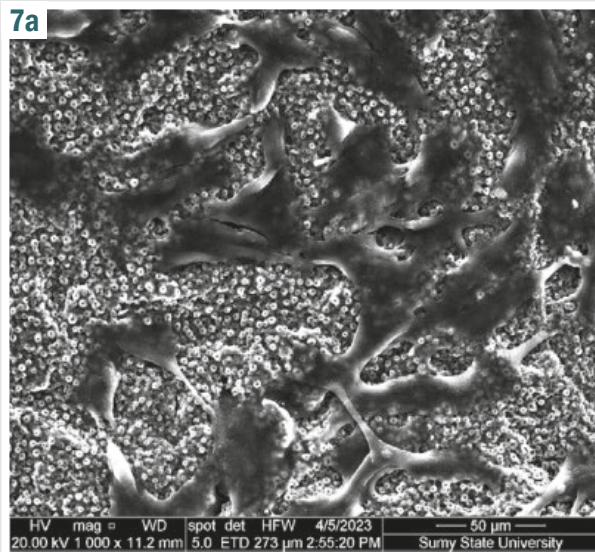


Рис. 7. СЕМ поверхні зразків після семи днів інкубації з дерматофібробласти.

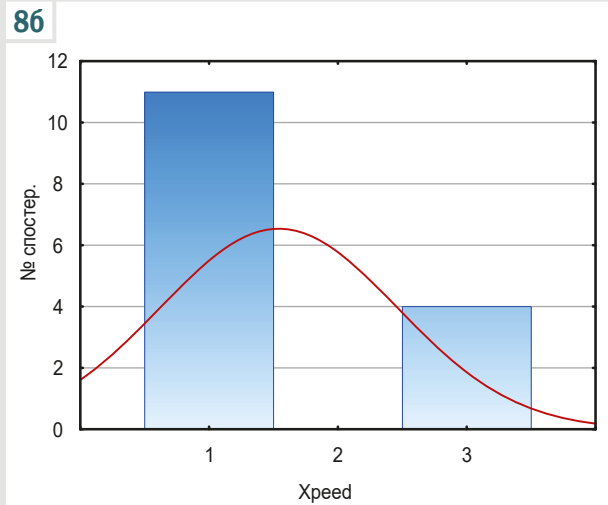
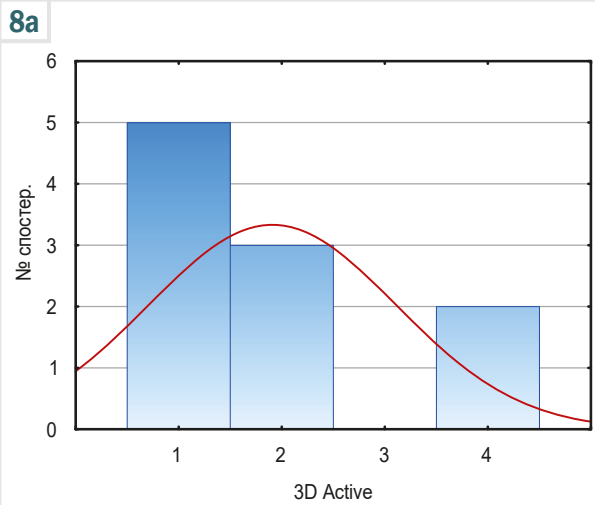


Рис. 8. Розподіл частоти різних ступенів тяжкості періімплантиту. а: 3D Active; б: Xpeed; 1: легка форма; 2: помірна форма; 3: тяжка форма; 4: втрата імплантату.

відрізнялися. На третю добу дослідження для зразка Xpeed не виявлено росту клітин порівняно з першою добою, а інші зразки мали помірну проліферативну активність. Втім, достовірну різницю зразків не визначили. На сьому добу інкубації рівень редукції резазурину в зразків Xpeed також менший, але без вірогідної різниці ( $p > 0,05$ ).

Для всіх зразків не характерна цитотоксична дія, проте суттєву проліферацію клітин на поверхні дентальних зразків спостерігали лише після третьої доби інкубації. До сьомої доби експерименту рівень редукції резазурину істотно підвищився для всіх зразків: до 16 % для Xpeed, до 40 % для 3D Active. Зазначимо, що для зразків 3D Active характерний рівномірніший ріст клітин протягом семи днів інкубації.

У результаті флуоресцентної мікроскопії виявили велику кількість життєздатних клітин на поверхні дентальних імплантатів. Оскільки форма зразків неправильна та зважаючи на особливості інкубування

та фіксації, переважну більшість клітин визначали у борознах (рис. 6). На зразках Xpeed спостерігали нерівномірні скупчення клітин, а на поверхні зразків 3D Active такі скупчення не виявлені, клітини розміщувались на більшій відстані одна від одної, рівномірніше вкривали поверхню. Розмір ядер та форма (округла) однакові для зразків усіх видів, без візуальної різниці. Складний рельєф імплантатів не дав змоги обрахувати кількість клітин на  $\text{см}^2$ .

У результаті СЕМ поверхні зразків після семи днів інкубації визначили правильну форму клітин та їхній міцний контакт із поверхнею дентальних зразків (рис. 7).

Особливість зразків Xpeed – утворення клітинних конгломератів і відкладення білка. У деяких місцях моношар клітин перетворювався у багатoshарову структуру без чіткої диференціації меж клітин. На поверхні зразків 3D Active мезенхімальні стовбурові клітини розташовувались рідше, клітини своїми

Таблиця 1. Коефіцієнт стабільності імплантатів у групах із різним типом поверхні

Показники	3D Active, n = 22	Хреед, n = 25
M ± m	64,0 ± 5,9	65,1 ± 3,7
Me [Q1; Q2]	66,0 [58,0; 68,0]	65,0 [63,0; 67,0]
Mo	67,0	67,0
p	0,4*	

\*: різниця статистичних показників значуща на рівні  $p < 0,05$ .

відростками займали велику площу та мали добре розвинені міжклітинні контакти. Не зафіксували статистично значущу різницю за розмірами клітин залежно від виду зразка.

Клінічні ознаки резорбції кісткової тканини, що стало підставою для встановлення діагнозу періімплантит, визначені навколо 36,4 % (n = 8) імплантатів 3D Active, 60,0 % (n = 15) – Хреед (p = 0,3). Запалення слизової оболонки зафіксовано у ділянках встановлення 54,5 % (n = 12) імплантатів 3D Active. Навколо імплантатів Хреед ознаки мукозиту не зафіксовані (p = 0,23). За показником КПЗ мукозит у місцях встановлення імплантатів із поверхнею 3D Active відповідав легкому ступеню у 50,0 % (n = 6) випадків, помірному – у 33,3 % (n = 4), важкому ступеню – у 16,7 % (n = 2).

За типом резорбції кістки, що оточує імплантат, перевагував горизонтальний: навколо 62,5 % (n = 5) імплантатів 3D Active з періімплантитом; 73,3 % (n = 11) – Хреед (p = 0,8). Вертикальний тип резорбції визначили навколо імплантатів 3D Active у 25,0 % (n = 2) випадків періімплантиту; навколо Хреед – у 26,7 % (n = 4), p = 0,95.

За показником ГПК у 62,5 % (n = 5) випадків у групі 3D Active і 73,3 % (n = 11) випадків Хреед (p = 0,43) діагностували легку форму (<25 % довжини імплантату) періімплантиту. Помірну форму визначили у 37,5 % (n = 3) випадків 3D Active, а навколо імплантатів Хреед випадки помірного форми періімплантиту не зафіксовані. Тяжку форму періімплантиту не визначили для зразків 3D Active, а в групі Хреед – у 26,7 % (n = 4) випадків (p = 0,62). Зафіксовано «втрату» 9,1 % імплантатів 3D Active; «втрат» імплантатів Хреед не було.

На рис. 8 наведено розподіл частоти виникнення періімплантиту різних ступенів тяжкості для імплантатів 3D Active та Хреед.

Середні показники стабільності імплантатів наведено у таблиці 1. Встановили, що групи дослідження статистично значущо не відрізнялися за показниками стабільності імплантатів.

## Обговорення

У багатьох системах імплантатів використовують титановий сплав Ti-6Al-4V (клас 5) як основний матеріал для імплантату. Незважаючи на низку переваг титанових сплавів як матеріалів для імплантатів, вони чутливі до утворення біоплівки [12] і корозії [13]. Морфологія поверхні імплантату збільшує площу контакту з кісткою, що оточує, сприяючи остеоінтеграції та створюючи антизапальні умови для запобігання періімплантним захворюванням [14]. Розвиток біо-

плівки на поверхні імплантату допомагає бактеріям уникати антибіотиків і захисного механізму господаря; бактеріальна колонізація титану призводить до руйнування кістки [15].

Зазвичай розрізняють такі поверхні імплантатів: гладкі (Sa менше ніж 0,5 мкм), мінімально грубі (від 0,5 мкм до 1,0 мкм), помірно грубі (від 1,0 мкм до 2,0 мкм) і грубі (понад 2,0 мкм). Встановлено, що шорсткість поверхні Sa 1–2 мкм (помірно грубі) є оптимальною для дентальних імплантатів. Перевищення параметра Sa небажане, оскільки може призвести до адгезії мікроорганізмів навколо імплантату [16]. Hansson S. et al. детально описали теоретичну взаємодію імплантату з кісткою та математично визначили, що напівсферичні пори на поверхні завглибшки близько 1,5 мкм та 4 мкм у діаметрі є оптимальними для остеоінтеграції [17].

Змочуваність і поверхнева енергія – ключові параметри при адгезії та поширенні остеобластних клітин [18]. Грубозернисту поверхню з піскоструминною обробкою і протравленням кислотою (SLA), завдяки гідروفільності, використовують для найновіших комерційних зубних імплантатів [19]. У великому сімействі поверхонь типу SLA розрізняють три підгрупи. У першу підгрупу визначено всі поверхні з досить агресивним мікродизайном і дуже продуманою мікротопографією, що заснована на візерунках; розроблені на оригінальній поверхні SLA: Straumann SLA, Xive S, Frialit, Camlog Promote, Dentium, Osstem SA, GC Genesio, Bredent. У другу підгрупу включили поверхні з менш агресивним мікродизайном, що одержали за допомогою іншої комбінації матеріалу та кислотного травлення, яке дещо «зрівняло» мікронерівності: GC Aadv, MIS Seven, ActivFluor, Tekka SA2, SERF EVL Plus. До останньої підгрупи класифіковано зразки, мікрорельєф яких визначено нечітко через незавершений промисловий процес: ранній Ankylos, Tekka Twinkon Ref, Magitech MS2010, Alpha Bio. Компанії-виробники імплантатів третьої підгрупи в останні роки доклали зусиль, щоб оновити процес SLA.

Покривні матеріали: срібло, мідь, цинк, хлорексидин і деякі антибіотики – стали перспективним методом запобігання колонізації бактеріями завдяки антимікробним властивостям [8].

Встановлено, що однією з особливостей поверхонь типу SLA є відсутність нанofункцій [20]. Проте в останні роки нанofункції визначають як нову мету для еволюції поверхонь титанових імплантатів щодо покращення їхніх клінічних характеристик. Посилення активації фосфатази та проліферації остеобластів у кістковій тканині визначали за наявності фторопатиту, що утворюється у результаті взаємодії фториду з

гідроксиапатитом [21]. Компанія Straumann розробляла поверхню SLA з хімічним покриттям кристалами хлориду натрію NaCl, хімічну модифікацію та нанотекстуру на основі SLA під комерційною назвою SLActive [22].

Багато речовин, включаючи полігідроксиалканоати, фосфат кальцію, вуглець, бісфосфонати, гідроксиапатит, агенти, що стимулюють кісткову тканину, біоактивне скло, біоактивну кераміку, колаген, хітозан, метали та їхні сплави, фторид і титан / нітрид титану, відомі як перспективні кандидати для стоматологічного покриття імплантів [23]. У дослідженні *in vivo* встановлено, що залишковий оксид алюмінію прискорює ріст кісткової тканини на різних етапах імплантації порівняно з «чистими» зубними імплантатами. Крім того, залишковий оксид алюмінію характеризується бактерицидним ефектом, сприяючи зменшенню кількості бактерій, що прилипають до титану [24].

## Висновки

1. За показниками KCI титанові імплантати з покриттям Xpeed (65,1 ± 3,7 од.) і 3D Active (64,0 ± 5,9 од.) з'являються.

2. Резорбцію кісткової тканини без ознак запалення частіше фіксували навколо імплантів із покриттям Xpeed, ніж навколо імплантів із покриттям 3D Active.

3. Клінічні ознаки запалення частіше та складніші навколо імплантів із покриттям 3D Active. Це позначилося і на тяжкості перебігу першого етапу імплантації, і на його результатах.

4. Імплантати з покриттям Xpeed «надійніші», ніж 3D Active: втрачено 9,1 % імплантів 3D Active, а Xpeed – 0,0 %.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 09.01.2024

Після доопрацювання / Revised: 10.02.2024

Схвалено до друку / Accepted: 15.02.2024

## Відомості про авторів:

Варжапетян С. Д., д-р мед. наук, доцент каф. терапевтичної, ортопедичної та дитячої стоматології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-5649-1126, 0000-0003-0464-6127

Шишкін М. А., д-р мед. наук, доцент каф. патологічної анатомії та судової медицини, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-8979-8463

Строгонова Т. В., канд. екон. наук, доцент каф. медичної фізики, біофізики та вищої математики, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-5510-2176

## Information about the authors:

Varzhapetian S. D., MD, PhD, DSc, Associate Professor of the Department of Therapeutic, Orthopedic and Pediatric Dentistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Shyshkin M. A., MD, PhD, DSc, Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Strohonova T. V., PhD, Associate Professor of the Department of Department of Medical Physics, Biophysics, and Further Mathematics, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

## References

1. Minetti E, Gianfreda F, Palermo A, Bollero P. Autogenous Dentin Particulate Graft for Alveolar Ridge Augmentation with and without Use of Collagen Membrane: Preliminary Histological Analysis on Humans. *Materials* (Basel). 2022;15(12):4319. doi: [10.3390/ma15124319](https://doi.org/10.3390/ma15124319)
2. Rokaya D, Srimaneepong V, Wisitrasameewon W, Humagain M, Thunyakitpisal P. Peri-implantitis Update: Risk Indicators, Diagnosis, and Treatment. *Eur J Dent*. 2020;14(4):672-82. doi: [10.1055/s-0040-1715779](https://doi.org/10.1055/s-0040-1715779)
3. Schwarz F, Ramanaukaite A. It is all about peri-implant tissue health. *Periodontol 2000*. 2022;88(1):9-12. doi: [10.1111/prd.12407](https://doi.org/10.1111/prd.12407)
4. Boccia G, Di Spirito F, D'Ambrosio F, Di Palo MP, Giordano F, Amato M. Local and Systemic Antibiotics in Peri-Implantitis Management: An Umbrella Review. *Antibiotics* (Basel). 2023;12(1):114. doi: [10.3390/antibiotics12010114](https://doi.org/10.3390/antibiotics12010114)
5. Lorusso F, Conte R, Inchingolo F, Festa F, Scarano A. Survival Rate of Zygomatic Implants for Fixed Oral Maxillary Rehabilitations: A Systematic Review and Meta-Analysis Comparing Outcomes between Zygomatic and Regular Implants. *Dent J* (Basel). 2021;9(4):38. doi: [10.3390/dj9040038](https://doi.org/10.3390/dj9040038)
6. Kligman S, Ren Z, Chung CH, Perillo MA, Chang YC, Koo H, et al. The Impact of Dental Implant Surface Modifications on Osseointegration and Biofilm Formation. *J Clin Med*. 2021;10(8):1641. doi: [10.3390/jcm10081641](https://doi.org/10.3390/jcm10081641)
7. Williams JC, Boyer RR. Opportunities and issues in the application of titanium alloys for aerospace components. *Metals*. 2020;10(6):705. doi: [10.3390/met10060705](https://doi.org/10.3390/met10060705)
8. Esteves GM, Esteves J, Resende M, Mendes L, Azevedo AS. Antimicrobial and Antibiofilm Coating of Dental Implants—Past and New Perspectives. *Antibiotics* (Basel). 2022;11(2):235. doi: [10.3390/antibiotics11020235](https://doi.org/10.3390/antibiotics11020235)
9. Tardelli JD, Bagnato VS, Reis AC. Bacterial Adhesion Strength on Titanium Surfaces Quantified by Atomic Force Microscopy: A Systematic Review. *Antibiotics* (Basel). 2023;12(6):994. doi: [10.3390/antibiotics12060994](https://doi.org/10.3390/antibiotics12060994)
10. Tepla T, Pleshakov E, Sieniawski J, Bohun L. Causes of degradation of titanium dental implants. *Ukrainian Journal of Mechanical Engineering and Materials Science*. (2022);8(4):31-40. doi: [10.23939/ujmms2022.04.031](https://doi.org/10.23939/ujmms2022.04.031)
11. Kormas I, Pedercini C, Pedercini A, Raptopoulos M, Alassy H, Wolff LF. Peri-Implant Diseases: Diagnosis, Clinical, Histological, Microbiological Characteristics and Treatment Strategies. A Narrative Review. *Antibiotics* (Basel). 2020;9(11):835. doi: [10.3390/antibiotics9110835](https://doi.org/10.3390/antibiotics9110835)
12. Hakim LK, Yazdaniyan M, Alam M, Abbasi K, Tebyaniyan H, Tahmasebi E, et al. Biocompatible and Biomaterials Application in Drug Delivery System in Oral Cavity. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2021;2021:9011226. doi: [10.1155/2021/9011226](https://doi.org/10.1155/2021/9011226)
13. Benea L, Bounegru I, Forray A, Axente ER, Buruiana DL. Preclinical EIS Study of the Inflammatory Response Evolution of Pure Titanium Implant in Hank's Biological Solution. *Molecules*. 2023;28(12):4837. doi: [10.3390/molecules28124837](https://doi.org/10.3390/molecules28124837)
14. Eftekhari Ashtiani R, Alam M, Tavakolizadeh S, Abbasi K. The Role of Biomaterials and Biocompatible Materials in Implant-Supported Dental Prosthesis. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2021;2021:3349433. doi: [10.1155/2021/3349433](https://doi.org/10.1155/2021/3349433)
15. Scarano A, Khater AG, Gehrke SA, Serra P, Francesco I, Di Carmine M, et al. Current Status of Peri-Implant Diseases: A Clinical Review for Evidence-Based Decision Making. *J Funct Biomater*. 2023;14(4):210. doi: [10.3390/jfb14040210](https://doi.org/10.3390/jfb14040210)
16. Nimmawit P, Aliyu AA, Lohwongwatana B, Arunjaroenusuk S, Puncreebutr C, Mattheos N, et al. Understanding the Stress Distribution on Anatomic Customized Root-Analog Dental Implant at Bone-Implant Interface for Different Bone Densities. *Materials* (Basel). 2022;15(18):6379. doi: [10.3390/ma15186379](https://doi.org/10.3390/ma15186379)
17. Huang K, Wu T, Lou J, Wang B, Ding C, Gong Q, et al. Impact of bone-implant gap size on the interfacial osseointegration: an *in vivo* study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2023;24(1):115. doi: [10.1186/s12891-023-06215-1](https://doi.org/10.1186/s12891-023-06215-1)
18. Jeon JH, Kim MJ, Yun PY, Jo DW, Kim YK. Randomized clinical trial to evaluate the efficacy and safety of two types of sandblasted with large-grit and acid-etched surface implants with different surface roughness. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg*. 2022;48(4):225-31. doi: [10.5125/jkaoms.2022.48.4.225](https://doi.org/10.5125/jkaoms.2022.48.4.225)

19. Inchingolo AM, Malcangi G, Ferrante L, Del Vecchio G, Viapiano F, Inchingolo AD, et al. Surface Coatings of Dental Implants: A Review. *J Funct Biomater*. 2023;14(5):287. doi: [10.3390/jfb14050287](https://doi.org/10.3390/jfb14050287)
20. Stavropoulos A, Sandgren R, Bellon B, Sculean A, Pippenger BE. Greater Osseointegration Potential with Nanostructured Surfaces on TiZr: Accelerated vs. Real-Time Ageing. *Materials (Basel)*. 2021;14(7):1678. doi: [10.3390/ma14071678](https://doi.org/10.3390/ma14071678)
21. Mavriqi L, Lorusso F, Tartaglia G, Inchingolo F, Scarano A. Transnasal Pathway Removal of an Impacted Third Molar with an Unusual Approach: A Case Report and a Systematic Review of the Literature. *Antibiotics (Basel)*. 2022;11(5):658. doi: [10.3390/antibiotics11050658](https://doi.org/10.3390/antibiotics11050658)
22. Nicolas-Silvente AI, Velasco-Ortega E, Ortiz-Garcia I, Monsalve-Guil L, Gil J, Jimenez-Guerra A. Influence of the Titanium Implant Surface Treatment on the Surface Roughness and Chemical Composition. *Materials (Basel)*. 2020;13(2):314. doi: [10.3390/ma13020314](https://doi.org/10.3390/ma13020314)
23. López-Valverde N, Aragonese J, López-Valverde A, Rodríguez C, Macedo de Sousa B, Aragonese JM. Role of chitosan in titanium coatings: trends and new generations of coatings. *Front Bioeng Biotechnol*. 2022;10:907589. doi: [10.3389/fbioe.2022.907589](https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.907589)
24. Gil J, Pérez R, Herrero-Climent M, Rizo-Gorrita M, Torres-Lagares D, Gutiérrez JL. Benefits of Residual Aluminum Oxide for Sand Blasting Titanium Dental Implants: Osseointegration and Bactericidal Effects. *Materials (Basel)*. 2021;15(1):178. doi: [10.3390/ma15010178](https://doi.org/10.3390/ma15010178)

## Характеристика групи генів із низьким рівнем експресії в підшлунковій залозі щурів за умов впливу багатоденної переривчастої гіпоксії

Т. В. Іваненко<sup>ID</sup>\*A,B,C,D,F, Ю. М. Колесник<sup>ID</sup>A,E,F, А. В. Абрамов<sup>ID</sup>A,E,F

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

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

У сучасній медичній науці чимало уваги приділяють з'ясуванню молекулярних механізмів, що лежать в основі адаптації до незвичних за походженням та/або надзвичайних за силою факторів навколишнього середовища.

**Мета роботи** – визначити особливості групи генів із низьким рівнем експресії, пов'язаних із гіпоксією, у підшлунковій залозі щурів лінії Вістар за умов впливу переривчастої гіпоксії.

**Матеріали і методи.** Дослідження здійснили на 10 білих статевозрілих щурах лінії Вістар, яких поділили на 2 групи (по 5 тварин у кожній). Тварини 1 групи – контрольні (інтактні). Щурам 2 групи проводили гіпоксичні тренування протягом 15 днів по 6 годин щоденно: на 1–5 день в умовах барокамери імітували підйом на висоту від одного до п'яти кілометрів над рівнем моря, а останні 10 днів – 6 км над рівнем моря.

Для аналізу експресії генів використали метод полімеразної ланцюгової реакції зі зворотною транскрипцією в режимі реального часу (ПЛР) CFX-96 Touch™ (Bio-Rad, США) та набір RT<sup>2</sup> Profiler™ PCR Array Rat Hypoxia Signaling Pathway (QIAGEN, Німеччина), де об'єктом дослідження в експериментальних тварин були 84 гени.

**Результати.** У результаті ПЛР-дослідження генів у зразках підшлункової залози інтактних тварин і щурів, які зазнали впливу гіпоксичних тренувань, встановлено: серед 84 генів, пов'язаних із гіпоксією, виявлено групу з 5 генів із низьким рівнем експресії ( $\Delta\Delta Ct < 30$ ). До цього патерну належать гени *Bhlhe40*, *Ctsa*, *Hif1a*, *Lox* та *Slc16a3*, експресія яких статистично знижена. Так, порівняно з рівнем експресії в інтактних тварин, експресія *Bhlhe40* зменшилася в 2,59 раза, *Ctsa* – в 6,02 раза, *Hif1a* – в 3,85 раза, *Lox* – в 3,01 раза, *Slc16a3* – в 2,40 раза.

**Висновки.** Переривчаста гіпоксія знижує експресію гена *Bhlhe40* в 2,59 раза; це можна визначити як елемент адаптації клітин до низького рівня кисню та модуляцію генетичних програм. Зменшення експресії генів *Ctsa* в 6,02 раза, *Hif1a* в 3,85 раза та *Lox* в 3,01 раза при переривчастій гіпоксії свідчить, що ці ефекти можна використовувати як саногенні фактори при інсулінорезистентності та цукровому діабеті 2 типу. Зменшений в 2,40 раза рівень експресії *Slc16a3*, імовірно, є елементом метаболічної адаптації та адаптації метаболічного шляху клітин до умов гіпоксії.

### Ключові слова:

підшлункова залоза, переривчаста гіпоксія, гени *Bhlhe40*, *Ctsa*, *Hif1a*, *Lox*, *Slc16a3*, інсулін, глюкоза, вуглеводний обмін, жировий обмін, інсуліно-резистентність.

### Патологія. 2024.

T. 21, № 1(60).  
C. 23-27

### \*E-mail:

ivanenko.tv@zsmu.zp.ua

## Characteristic of a group of genes with low level of expression in the pancreas of rats under conditions of multi-day intermittent hypoxia influence

T. V. Ivanenko, Yu. M. Kolesnyk, A. V. Abramov

In modern medical science great attention is paid to the clarification of the molecular mechanisms, which are the basis of adaptation to environmental factors of unusual origin and/or extraordinary strength.

**The aim of the study** is to determine the features of a group of genes with low expression level, associated with hypoxia in the pancreas of Wistar rats under conditions of intermittent hypoxia.

**Materials and methods.** The study was conducted on 10 white, sexually mature Wistar rats, which were divided into 2 groups (5 animals in each). Animals of group 1 were part of the control (intact) group. The animals of the 2<sup>nd</sup> group were subjected to hypoxic training according to the following scheme: for 15 days, 6 hours daily, namely on days 1–5 they simulated an ascent to a height of one to five kilometers above sea level under the conditions of a barometer, and the last 10 days 6 km above the sea level.

To analyze gene expression, we used the polymerase chain reaction method with real-time reverse transcription (PCR) CFX-96 Touch™ (Bio-Rad, USA) and the RT<sup>2</sup> Profiler™ PCR Array Rat Hypoxia Signaling Pathway kit (QIAGEN, Germany), where 84 genes were the subject of research in experimental animals.

**Results.** According to the results of the PCR study of genes in the pancreas samples of intact animals and animals exposed to hypoxic training, it was established that out of 84 genes associated with hypoxia, a group of 5 genes with a low expression level ( $\Delta\Delta Ct < 30$ ) was found. This pattern includes *Bhlhe40* genes, *Ctsa*, *Hif1a*, *Lox*, and *Slc16a3*, the expression of which is statistically reduced. Thus, compared to the level of their expression in intact animals, the expression of *Bhlhe40* decreased by 2.59 times, *Ctsa* by 6.02 times, *Hif1a* by 3.85 times, *Lox* by 3.01 times, and *Slc16a3* by 2.40 times.

**Conclusions.** Intermittent hypoxia reduces the expression of the *Bhlhe40* gene by 2.59 times, which can be considered as an element of adaptation of cells to a low level of oxygen and modulation of genetic programs. The decrease in *Ctsa*

### Keywords:

pancreas, hypoxia, *Bhlhe40* genes, *Ctsa*, *Hif1a*, *Lox*, *Slc16a3*, insulin, glucose, carbohydrate metabolism, fat metabolism, insulin resistance.

### Pathologia.

2024;21(1):23-27

gene expression by 6.02, *Hif1a* by 3.85, and *Lox* by 3.01 times during intermittent hypoxia demonstrates, that these effects can be used as sanogenic factors in insulin resistance and type 2 diabetes. The 2.40-fold decreased expression level of *Slc16a3* is probably an element of metabolic adaptation and adaptation of the metabolic pathway of cells to hypoxia conditions.

У сучасній медичній науці чимало уваги приділяють з'ясуванню молекулярних механізмів, що лежать в основі адаптації до незвичних за походженням та/або надзвичайних за силою факторів навколишнього середовища.

Одним з універсальних факторів, що впливає на життєдіяльність будь-якої клітини, є гіпоксія. Зазначимо, що це стосується не тільки ключових органів і систем, відповідальних за кисневе забезпечення, але й, наприклад, ендокринних бета-клітин підшлункової залози [1]. Наші попередні дослідження дають змогу зрозуміти, які зміни відбуваються в патерні генів, що діють у межах сигнального шляху розвитку гіпоксії, та як зміна їх експресії може впливати на функцію підшлункової залози під час дії переривчастої гіпоксії [2].

Ця стаття присвячена дослідженню групи генів, які за умов багатоденного впливу переривчастої гіпоксії відповідають низьким рівнем експресії в клітинах підшлункової залози щурів. Шляхом аналізу функціональної можливості цих генів вивчено нові аспекти процесу адаптації підшлункової залози до дозованих гіпоксичних навантажень. Це сприятиме розробленню нових методів лікування та профілактики захворювань, пов'язаних із цим органом.

## Мета роботи

Визначити особливості групи генів із низьким рівнем експресії, пов'язаних із гіпоксією, у підшлунковій залозі щурів лінії Вістар за умов впливу переривчастої гіпоксії.

## Матеріали і методи дослідження

Дослідження здійснили на 10 білих статевозрілих щурах лінії Вістар, яких поділили на 2 групи (по 5 тварин у кожній). Тварини 1 групи – контрольні (інтактні). Щурам 2 групи проводили гіпоксичні тренування протягом 15 днів по 6 годин щоденно: на 1–5 день в умовах барокамери імітували підйом на висоту від одного до п'яти кілометрів над рівнем моря, а останні 10 днів – 6 км над рівнем моря.

Після декапітації експериментальних тварин під тиопенталовим наркозом (50 мг/кг) забирали підшлункову залозу. Зразки фіксували в розчині Буена (20 годин) і після стандартної гістологічної обробки заливали в парапласт (MkCormick, США).

Для аналізу експресії генів використали метод полімеразної ланцюгової реакції зі зворотною транскрипцією в режимі реального часу (ПЛР) CFX-96 Touch™ (Bio-Rad, США) та набір RT<sup>2</sup> Profiler™ PCR Array Rat Hypoxia Signaling Pathway (QIAGEN, Німеччина), де об'єктом дослідження у експериментальних тварин були 84 гени (5 із них визначені як гени з низьким рівнем експресії порівняно з інтактною групою тварин  $\Delta\Delta Ct < 30$ ), що беруть участь у сигнальному шляху дії гіпоксії та визначені в підшлунковій залозі.

Статистичний аналіз даних ПЛР-дослідження виконали за допомогою програмного забезпечення PCR GeneGlobe (QIAGEN, Німеччина) з використанням  $\Delta\Delta Ct$  методу [3].

## Результати

У результаті ПЛР-дослідження генів у зразках підшлункової залози інтактних тварин і щурів, які зазнали впливу гіпоксичних тренувань, встановлено: серед 84 генів, пов'язаних із гіпоксією, виявлено групу з 5 генів із низьким рівнем експресії ( $\Delta\Delta Ct < 30$ ). До цього патерну належать гени *Bhlhe40*, *Ctsa*, *Hif1a*, *Lox* та *Slc16a3*, експресія яких статистично знижена. Так, порівняно з рівнем експресії в інтактних тварин, експресія *Bhlhe40* зменшилася в 2,59 раза, *Ctsa* – в 6,02 раза, *Hif1a* – в 3,85 раза, *Lox* – в 3,01 раза, *Slc16a3* – в 2,40 раза.

## Обговорення

Детального опису потребує кожен із п'яти наведених генів для можливого пояснення та розуміння молекулярних механізмів, що визначені у результаті попередніх досліджень [4,5,6].

Відомо, що ген *Bhlhe40* кодує білок, який відіграє ключову роль у регулюванні метаболізму, вуглеводного та жирового обмінів. *Bhlhe40* відомий своєю участю у контролі експресії низки генів, пов'язаних із метаболізмом, зокрема генів, що кодують гормони, рецептори та фактори транскрипції. Він також задіяний у регуляції таких процесів, як голод, енергетичний баланс і відповідь на стрес [7]. У дослідженнях інших авторів показано, що підвищення експресії гена *Bhlhe40* може призводити до різних порушень метаболізму, як-от цукровий діабет та ожиріння, через його вплив на гормональну систему та регуляцію енергетичного обміну в організмі. Доведено, що цей ген впливає на рівень інсуліну та глюкози в крові, що є ключовими аспектами виникнення цукрового діабету. В окремих дослідженнях встановлено, що експресія гена *Bhlhe40* може змінюватися при цукровому діабеті. Так, виявлено підвищення рівня експресії цього гена у хворих на цукровий діабет [8].

Показано, що ген *Bhlhe40* бере участь у молекулярних механізмах відповіді організму на гіпоксію через модуляцію генетичних програм, які регулюють різні аспекти клітинного метаболізму та виживання [9,10], забезпечуючи адаптацію клітин до низьких рівнів кисню. Встановлено, що підвищення експресії гена *Bhlhe40* при гіпоксії може відбуватися завдяки взаємодії з гіпоксія-індукованим фактором (HIF) або з іншими транскрипційними чинниками [9]. Однак виявлене зниження експресії *Bhlhe40* у підшлунковій залозі при багатоденному впливі переривчастої гіпоксії може відбивати специфіку адаптації цього органа до гіпоксії та спрямоване на оптимізацію внутрішньо-



клітинних процесів виживання в умовах кисневого голодування. Саме тому ген *Bhlhe40* привертає увагу дослідників як потенційна мішень для терапії різних патологій, пов'язаних із гіпоксією: ішемічної хвороби серця, гіпоксичних уражень мозку та інші захворювань, в розвитку яких важливу роль відіграє гіпоксія.

Ген *Ctsa* кодує катепсин А, один із класу протеаз, що мають важливе значення для розщеплення білків у клітинах. Катепсин А локалізується передусім у лізосомах, де він бере участь у регуляції різних клітинних процесів, зокрема руйнуванні внутрішньо-клітинних білків і рециклінгу компонентів клітини [11]. Встановлено, що під час гіпоксичного стану експресія гена *Ctsa* може бути модульована. Це призводить до змін у клітинних механізмах, які виникають відповідно до зниження рівня кисню [12]. Отже, переривчаста гіпоксія, як і стала гіпоксія, може впливати на експресію гена *Ctsa*. Втім під час нашого дослідження виявили, що реакція на переривчасту гіпоксію відрізняється від реакції на постійну гіпоксію. Імовірно, так відбувається внаслідок того, що організм сприймає та відповідає на ці два типи стресу по-різному. Припускаємо, що переривчаста гіпоксія може мати різні ефекти на експресію генів порівняно з постійною гіпоксією. Наприклад, переривчаста гіпоксія може стимулювати адаптивні механізми, що сприяють регуляції експресії генів, включаючи ген *Ctsa*.

У дослідженнях інших авторів показано, що гіпоксія може впливати на активність лізосомальних протеаз, як-от катепсинів. Оскільки ген *Ctsa* кодує катепсин А, його експресія або активність може бути регульована в умовах гіпоксії (наприклад, при онкологічних захворюваннях) та сприяти забезпеченню клітинного виживання та адаптації до таких умов [13]. Доведено також, що ген *Ctsa* може бути пов'язаний із метаболічними захворюваннями. Наприклад, в окремих публікаціях показано зв'язок між дефектами гена *Ctsa* та розвитком різних форм цукрового діабету [14]. Дослідження на тваринах та клітинах людини показали, що катепсин А бере участь у регулюванні метаболізму глюкози та інсулінорезистентності. Зокрема, виявлено, що високий рівень катепсину А може сприяти зменшенню інсулінової чутливості клітин, а отже впливати на виникнення інсулінорезистентності, яка є ключовим фактором у розвитку цукрового діабету 2 типу [14].

Крім того, за даними досліджень, виявлено зв'язки між геном *Ctsa* та метаболічними ускладненнями цукрового діабету – діабетичною нефропатією та ретинопатією. Підвищення рівня катепсину А впливає на розвиток і прогресування цих ускладнень [15].

Відомо, що ген *Hif1a* кодує білок HIF-1 $\alpha$ , який є частиною комплексу гіпоксія-індукованого фактора 1 (HIF-1) та відіграє ключову роль у регуляції клітинної відповіді на гіпоксію. Під впливом гіпоксії рівень кисню в клітинах спадає, що призводить до стабілізації білка HIF-1 $\alpha$  та активації комплексу HIF-1, оскільки в умовах гіпоксії не відбувається його розкладання. Стабільний HIF-1 $\alpha$  утворює комплекс з іншими білками, утворюючи активний HIF-1. Цей комплекс проникає в ядро клітини, де впливає на експресію різних генів, що регулюють клітинну відповідь на гіпоксію. Активованій

HIF-1 комплекс регулює експресію широкого спектра генів, які відповідають за адаптацію клітин до гіпоксії, включаючи гени, що кодують фактори росту, гліколіз, ангіогенез, апоптоз та інші клітинні процеси [16]. Крім того, ген *Hif1a* відіграє важливу роль у регуляції метаболізму, а також у патогенезі багатьох захворювань, як-от рак, серцево-судинні захворювання, ішемічна хвороба, цукровий діабет, захворювання нервової системи.

Зменшення рівня експресії гена *Hif1a*, що можна визначити як зниження активності HIF-1 $\alpha$ , може мати певні корисні ефекти для організму в різних контекстах. Так, при запаленні зменшення експресії *Hif1a* може сприяти зменшенню вироблення запальних цитокінів і зменшенню активації запальних шляхів. Цей ефект можна використати під час лікування захворювань, пов'язаних із запаленням: міокардиту, артриту, хронічних захворювань легень тощо [17].

Стимуляцію синтезу білка HIF-1 $\alpha$  часто визначають у ракових клітинах; він зумовлює їх виживання та прогресування. Тому зменшення експресії *Hif1a* може сприяти зниженню можливості розвитку ракових пухлин або затримці їх росту [18].

Високий рівень білка HIF-1 $\alpha$  може спричиняти розвиток інсулінорезистентності, що є основним фактором виникнення цукрового діабету 2 типу. Зменшення активності гена *Hif1a* поліпшує чутливість клітин до інсуліну і зменшує ризик розвитку діабету [19,20].

Хоча білок HIF-1 $\alpha$  відіграє важливу роль у клітинній адаптації до гіпоксії, надмірна або тривала активація гена *Hif1a* може мати й негативні наслідки, а зниження його експресії може сприяти підтриманню нормальної клітинної функції за умов низького рівня кисню без надмірного напруження механізмів адаптації [21].

Ген *Lox* та його продукт лізілоксидаза (LOX) відіграють важливу роль у клітинній відповіді на гіпоксичні стани. В окремих дослідженнях показано, що гіпоксія може впливати на експресію гена *Lox* та активність ферменту LOX. Наслідками цього можуть бути зміни в процесах ангіогенезу, регульованні запальних процесів та імунної відповіді, перебігу і розвитку таких патологій, як фіброз, рак і кардіоваскулярні захворювання [22].

Виявлене зниження експресії гена *Lox* при переривчастій гіпоксії також можна визначити як захисний механізм організму. Одна з можливих інтерпретацій цього явища полягає в тому, що зниження експресії гену *Lox* може допомагати зберегти енергію та ресурси клітини в умовах недостатності кисню. Умови гіпоксії часто спричиняють стрес для клітин, оскільки кисень використовується для вироблення енергії в процесі окиснення. Зниження експресії гена *Lox* може бути спрямованим на раціоналізацію використання енергії клітини, оскільки синтез білка може потребувати значних ресурсів. Зниження експресії *Lox* може допомогти зменшити цей витратний процес і забезпечити клітинне заощадження енергії для важливіших функцій – виживання й адаптації до гіпоксії. Оскільки лізілоксидаза відіграє важливу роль у структурі екстрацелюлярної матриці, її зниження може допомогти зменшити вироблення вільних радикалів і запобігти окиснювальному стресу, що може бути особливо інтенсивним в умовах гіпоксії.

Зниження рівня експресії гена *Lox* може мати і корисні наслідки, зокрема в контексті патологічних станів, коли перебіг захворювання асоційований зі збільшеною експресією цього гена. Деякі позитивні ефекти зниження експресії гена *Lox* пов'язані з покращенням метаболізму молекулярної структури та функції екстрацелюлярної матриці. Це, своєю чергою, впливає на метаболізм білків сполучної тканини. Зменшення експресії гена *Lox* сприяє покращенню метаболізму цих молекул і загалом тканин внаслідок зменшення фіброзу, а підвищення рівня експресії гена *Lox* призводить до формування зайвих хрящоподібних матриць і фіброзу в різних тканинах [23].

Відомо, що зниження експресії гена *Lox* зменшує ризик розвитку інсулінорезистентності та наступного розвитку цукрового діабету 2 типу [24]. LOX впливає на запалення через взаємодію з екстрацелюлярною матрицею та клітинами імунної системи. Зниження експресії гена *Lox* може сприяти зменшенню запалення та його негативних наслідків, а як відомо, цукровий діабет часто супроводжується запаленням та оксидативним стресом [25].

Ген *Slc16a3* кодує білок, відомий як монокарбоксилатний транспортер 4 (MCT4). Функції цього гена сприяють транспорту лактату через клітинні мембрани, що особливо важливо для тканин, які виробляють багато лактату (наприклад, м'язи під час інтенсивної фізичної активності). MCT4 бере участь у регуляції метаболізму глюкози, транспорті пірувату через клітинні мембрани внаслідок гліколізу, що допомагає регулювати метаболізм глюкози і виробництво енергії в клітинах [26].

Зниження експресії гена *Slc16a3* при переривчастій гіпоксії можна визначити як елемент метаболічної адаптації та адаптації метаболічного шляху. Затримка транспорту лактату допомагає клітинам використовувати його як додаткове джерело енергії, оскільки лактат окислюється у мітохондріях навіть в умовах низького рівня кисню. Крім того, зниження експресії гена *Slc16a3* може призводити до змін у метаболічних шляхах, що регулюють обробку лактату й інших карбоксилатів у клітинах. Ці зміни є частиною загальної адаптації клітин до умов гіпоксії [27].

Отже, припускаємо, що виявлене пригнічення експресії окремих генів у клітинах підшлункової залози внаслідок гіпоксії може сприяти оптимальній адаптації цих клітин до нестачі кисню, зменшенню метаболічного стресу клітин, пов'язаного з накопиченням лактату, та підтримці внутрішньоклітинного енергетичного балансу.

## Висновки

1. Переривчаста гіпоксія знижує експресію гена *Bhlhe40* в 2,59 раза; це можна визначити як елемент адаптації клітин до низького рівня кисню та модуляцію генетичних програм, які регулюють різні аспекти клітинного метаболізму та виживання.

2. Зменшення експресії генів *Ctfa* в 6,02 раза, *Hif1a* в 3,85 раза та *Lox* в 3,01 раза при переривчастій гіпоксії свідчить, що ці ефекти можна використовувати як саногенні фактори при інсулінорезистентності та цукровому діабеті 2 типу.

3. Зменшений в 2,40 раза рівень експресії *Slc16a3*, імовірно, є елементом метаболічної адаптації та адаптації метаболічного шляху клітин до умов гіпоксії.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 22.02.2024

Після доопрацювання / Revised: 11.03.2024

Схвалено до друку / Accepted: 19.03.2024

## Відомості про авторів:

Іваненко Т. В., канд. мед. наук, доцент каф. патологічної фізіології з курсом нормальної фізіології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.  
ORCID ID: 0000-0001-6617-5178

Колесник Ю. М., д-р мед. наук, професор каф. патологічної фізіології з курсом нормальної фізіології, ректор Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, заслужений діяч науки і техніки України.  
ORCID ID: 0000-0002-1556-5085

Абрамов А. В., д-р мед. наук, професор каф. патологічної фізіології з курсом нормальної фізіології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.  
ORCID ID: 0000-0001-8520-2258

## Information about the authors:

Ivanenko T. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pathological Physiology with Course of Normal Physiology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Kolesnyk Yu. M., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Pathological Physiology with the Course of Normal Physiology, Rector of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Honored Science and Technology Figure of Ukraine.

Abramov A. V., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Pathological Physiology with the Course of Normal Physiology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

## References

- Hoang M, Joseph JW. The role of  $\alpha$ -ketoglutarate and the hypoxia sensing pathway in the regulation of pancreatic  $\beta$ -cell function. *Islets*. 2020;12(5):108-19. doi: 10.1080/19382014.2020.1802183
- Ivanenko TV, Kolesnyk YM, Abramov AV. [Experimental study of the pattern of genes activated by multi-day intermittent hypoxia in the rat pancreas]. *Pathologia*. 2023;20(3):218-21. Ukrainian. doi: 10.14739/2310-1237.2023.3.292536
- Livak KJ, Schmittgen TD. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2<sup>-</sup>(Delta Delta C(T)) Method. *Methods*. 2001;25(4):402-8. doi: 10.1006/meth.2001.1262
- Ivanenko TV, Kolesnyk YM, Abramova TV. Analiz endokrynnoho statusu ta rivnia ekspresii bilkiv apoptozu i proliferatsii v pankreatychnykh ostrivtsiakh shchuriv z eksperymentalnym tsukrovym diabetom pislia zakinchennia pereryvchastykh hipoksychnykh trenuvan. *Patolohiia, reabilitatsiia, adaptatsiia*. 2017;15(2):17-20. Ukrainian.
- Ivanenko TV. Vliyanie gipoksicheskikh trenirovok na tsitoarkh-itektoniku pankreaticheskikh ostrovkov pri eksperymentalnom sakharnom diabete. *Pathologia*. 2015;(1 Suppl):52-3. Russian.
- Ivanenko TV, Abramov AV, Kolesnyk YM, Zhulinsky VO, Kovalov MM. Stymulatsiia funktsionalnoho stanu beta-klytyn pankreatychnykh ostrivtsiv bahatodennoiu pereryvchastoiu hipoksiieiu. *Zdobutky klinichnoi i eksperymentalnoi medytsyny*. 2013;(2):246. Ukrainian.
- Bottalico LN, Weljie AM. Cross-species physiological interactions of endocrine disrupting chemicals with the circadian clock. *Gen Comp Endocrinol*. 2021;301:113650. doi: 10.1016/j.ygcen.2020.113650
- Xu H, Xiang QY, Li S, Liu YS. High serum Bhlhe40 levels are associated with subclinical atherosclerosis in patients with type 2 diabetes mellitus: A cross-sectional study. *Diab Vasc Dis Res*. 2023;20(2):14791641231169246. doi: 10.1177/14791641231169246

9. Tsuyama T, Sato Y, Yoshizawa T, Matsuoka T, Yamagata K. Hypoxia causes pancreatic  $\beta$ -cell dysfunction and impairs insulin secretion by activating the transcriptional repressor BHLHE40. *EMBO Rep.* 2023;24(8):e56227. doi: [10.15252/embr.202256227](https://doi.org/10.15252/embr.202256227)
10. Wang C, Liu W, Liu Z, Chen L, Liu X, Kuang S. Hypoxia Inhibits Myogenic Differentiation through p53 Protein-dependent Induction of Bhlhe40 Protein. *J Biol Chem.* 2015;290(50):29707-16. doi: [10.1074/jbc.M115.688671](https://doi.org/10.1074/jbc.M115.688671)
11. Caciotti A, Catarzi S, Tonin R, Lugli L, Perez CR, Michelakakis H, et al. Galactosialidosis: review and analysis of CTSA gene mutations. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8:114. doi: [10.1186/1750-1172-8-114](https://doi.org/10.1186/1750-1172-8-114)
12. Cowling RT. Cathepsin A Inhibitors to Treat Heart Disease: Much Potential, Many Questions. *JACC Basic Transl Sci.* 2019;4(3):345-7. doi: [10.1016/j.jacbts.2019.05.004](https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2019.05.004)
13. Toss MS, Miligy IM, Haj-Ahmad R, Gorringer KL, AlKawaz A, Mittal K, et al. The prognostic significance of lysosomal protective protein (cathepsin A) in breast ductal carcinoma in situ. *Histopathology.* 2019;74(7):1025-35. doi: [10.1111/his.13835](https://doi.org/10.1111/his.13835)
14. Linz D, Hohl M, Dhein S, Ruf S, Reil JC, Kabiri M, et al. Cathepsin A mediates susceptibility to atrial tachyarrhythmia and impairment of atrial emptying function in Zucker diabetic fatty rats. *Cardiovasc Res.* 2016;110(3):371-80. doi: [10.1093/cvr/cvw071](https://doi.org/10.1093/cvr/cvw071)
15. Ahmad J, Zubair M, Malik A, Siddiqui MA, Wangnoo SK. Cathepsin-D, adiponectin, TNF- $\alpha$ , IL-6 and hsCRP plasma levels in subjects with diabetic foot and possible correlation with clinical variables: a multicentric study. *Foot (Edinb).* 2012;22(3):194-9. doi: [10.1016/j.foot.2012.03.015](https://doi.org/10.1016/j.foot.2012.03.015)
16. Gladek I, Ferdin J, Horvat S, Calin GA, Kunej T. HIF1A gene polymorphisms and human diseases: Graphical review of 97 association studies. *Genes Chromosomes Cancer.* 2017;56(6):439-52. doi: [10.1002/gcc.22449](https://doi.org/10.1002/gcc.22449)
17. Hua X, Hu G, Hu Q, Chang Y, Hu Y, Gao L, et al. Single-Cell RNA Sequencing to Dissect the Immunological Network of Autoimmune Myocarditis. *Circulation.* 2020;142(4):384-400. doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043545](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043545)
18. Xu F, Huang M, Chen Q, Niu Y, Hu Y, Hu P, et al. LncRNA HIF1A-AS1 Promotes Gemcitabine Resistance of Pancreatic Cancer by Enhancing Glycolysis through Modulating the AKT/YB1/HIF1 $\alpha$  Pathway. *Cancer Res.* 2021;81(22):5678-91. doi: [10.1158/0008-5472.CAN-21-0281](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-21-0281)
19. Liu H, Zhou Y, Li Y, Gong Z. Important roles of Hif1a in maternal or adult BPA exposure induced pancreatic injuries. *Sci Rep.* 2023;13(1):11502. doi: [10.1038/s41598-023-38614-8](https://doi.org/10.1038/s41598-023-38614-8)
20. Wang N, Zhang C, Xu Y, Tan HY, Chen H, Feng Y. Berberine improves insulin-induced diabetic retinopathy through exclusively suppressing Akt/mTOR-mediated HIF-1 $\alpha$ /VEGF activation in retina endothelial cells. *Int J Biol Sci.* 2021;17(15):4316-4326. doi: [10.7150/ijbs.62868](https://doi.org/10.7150/ijbs.62868)
21. Jaśkiewicz M, Moszyńska A, Króliczewski J, Cabaj A, Bartoszewska S, Charzyńska A, et al. The transition from HIF-1 to HIF-2 during prolonged hypoxia results from reactivation of PHDs and HIF1A mRNA instability. *Cell Mol Biol Lett.* 2022;27(1):109. doi: [10.1186/s11658-022-00408-7](https://doi.org/10.1186/s11658-022-00408-7)
22. Saatci O, Kaymak A, Raza U, Ersan PG, Akbulut O, Banister CE, et al. Targeting lysyl oxidase (LOX) overcomes chemotherapy resistance in triple negative breast cancer. *Nat Commun.* 2020;11(1):2416. doi: [10.1038/s41467-020-16199-4](https://doi.org/10.1038/s41467-020-16199-4)
23. Li H, Zhu X, Cao X, Lu Y, Zhou J, Zhang X. Single-cell analysis reveals lysyl oxidase (Lox)<sup>+</sup> fibroblast subset involved in cardiac fibrosis of diabetic mice. *J Adv Res.* 2023;54:223-37. doi: [10.1016/j.jare.2023.01.018](https://doi.org/10.1016/j.jare.2023.01.018)
24. Yan M, Mehta JL, Hu C. LOX-1 and obesity. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2011;25(5):469-76. doi: [10.1007/s10557-011-6335-3](https://doi.org/10.1007/s10557-011-6335-3)
25. Yan M, Mehta JL, Zhang W, Hu C. LOX-1, oxidative stress and inflammation: a novel mechanism for diabetic cardiovascular complications. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2011;25(5):451-9. doi: [10.1007/s10557-011-6342-4](https://doi.org/10.1007/s10557-011-6342-4)
26. Tao Q, Li X, Zhu T, Ge X, Gong S, Guo J, Ma R. Lactate Transporter SLC16A3 (MCT4) as an Onco-Immunological Biomarker Associating Tumor Microenvironment and Immune Responses in Lung Cancer. *Int J Gen Med.* 2022;15:4465-74. doi: [10.2147/IJGM.S353592](https://doi.org/10.2147/IJGM.S353592)
27. Choi SH, Kim MY, Yoon YS, Koh DI, Kim MK, Cho SY, et al. Hypoxia-induced RelA/p65 derepresses SLC16A3 (MCT4) by downregulating ZBTB7A. *Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech.* 2019;1862(8):771-85. doi: [10.1016/j.bbaggm.2019.06.004](https://doi.org/10.1016/j.bbaggm.2019.06.004)

# Influence of trace elements changes in the cerebellum on the rat's behavior in elevated plus maze in the early period of mild blast-induced traumatic brain injury

Yu. V. Kozlova \*

Dnipro State Medical University, Ukraine

## Keywords:

traumatic brain injury, trace elements, elevated plus maze, cerebellum.

## Pathologia.

2024;21(1):28-33

## \*E-mail:

kozlova\_yuv@ukr.net

**The aim** of the current study was to determine whether there are changes in brain trace elements of rats with blast-induced trauma and if these changes affect behavior in the elevated plus maze.

**Materials and methods.** The study was carried out on 126 sexually mature male Wistar and were divided into 3 groups: Experimental – exposed to a shock wave  $26.4 \pm 3.6$  kPa ( $n = 42$ ); Sham ( $n = 42$ ), the animals of which were subjected to inhalation anesthesia with halothane and fixation in a horizontal position; and Intact ( $n = 42$ ). Behavior was study in elevated plus maze. The duration of presence in the open and closed arms, the number of stands, the duration of grooming was recorded in all groups of rats for 3 minutes. After, the animals were euthanized with halothane, followed by removal of the brain. The cerebellum was completely separated for spectral analysis using energy dispersive X-ray fluorescence analysis (EDRFA) on the analyzer EXPERT 3 XL.

**Results.** Results showed significant changes of cognitive activity in experimental group which are indicate functional disorders of the cerebellum in the form of maladaptation in space with subsequent inhibition of motor centers. Cu/Fe ratio was decreased in the 14<sup>th</sup> and 21<sup>st</sup> days and increased in the 28<sup>th</sup>. Cu/Zn ratio was decreased on the 14<sup>th</sup> day. Zn/Fe ratio was higher on the 14<sup>th</sup> and 28<sup>th</sup> days. The existence of correlations between changes in trace elements and behavioral disorders in experimental rats was established.

**Conclusions.** In the early period of blast-induced traumatic brain injury, cerebellar dysfunction in the form of spatial maladaptation with subsequent depression of motor centers was observed in the experimental rats Correlation analysis showed the presence of different strengths and directions of relationships between the ratios of Cu/Fe, Cu/Zn and Zn/Fe in the cerebellum and behavioral indicators in the elevated plus maze (duration of stay in open and closed arms, grooming and vertical motor activity) of experimental rats.

## Ключові слова:

травма головного мозку, мікроелементи, піднесений хрестоподібний лабіринт, мозочок.

## Патологія. 2024.

Т. 21, № 1(60).

С. 28-33

## Вплив змін мікроелементів у мозочку на поведінку щурів у піднесеному хрестоподібному лабіринті в ранньому періоді легкої вибухо-індукованої травми головного мозку

Ю. В. Козлова

**Мета роботи** – визначити, чи відбуваються зміни мікроелементів у мозку щурів із вибуховою травмою і чи мають взаємозв'язок ці зміни з порушенням поведінки у піднесеному хрестоподібному лабіринті.

**Матеріали і методи.** Дослідження здійснили на 126 статевозрілих білих щурах-самцях лінії Вістар. Тварин рандомно поділили на 3 групи: експериментальну, де щури зазнавали впливу вибухової хвилі з надлишковим тиском  $26,4 \pm 3,6$  кПа ( $n = 42$ ); контрольну ( $n = 42$ ), де після інгаляційного наркозу галотаном тварин фіксували в горизонтальному положенні; інтактну ( $n = 42$ ). Поведінку досліджували в піднесеному хрестоподібному лабіринті. У всіх групах протягом 3 хвилин реєстрували тривалість перебування у відкритих і закритих рукавах, кількість стійок, тривалість ґрумінгу. Після цього тварин евтаназували галотаном, видаляли головний мозок. Мозочок повністю відокремлювали для спектрального аналізу за допомогою енергодисперсійного рентгенівського флуоресцентного аналізу (EDRFA) на аналізаторі EXPERT 3 XL.

**Результати.** Виявили значні зміни когнітивної активності в експериментальній групі, що свідчать про функціональні порушення мозочка, зокрема дезадаптацію у просторі з наступним пригніченням рухових центрів. Співвідношення Cu/Fe знижене на 14 і 21 добу, підвищене на 28 добу. Співвідношення Cu/Zn знижене на 14 добу. Співвідношення Zn/Fe вище на 14 і 28 добу. Встановили кореляційні зв'язки між змінами мікроелементів і порушенням поведінки експериментальних щурів.

**Висновки.** У ранньому періоді вибухової травми головного мозку в щурів експериментальної групи виявили дисфункцію мозочка – дезадаптацію в просторі з наступним пригніченням рухових центрів. Кореляційний аналіз показав наявність різних за силою і напрямом зв'язків між співвідношенням Cu/Fe, Cu/Zn, Zn/Fe у мозочку та поведінковими показниками у піднесеному хрестоподібному лабіринті (тривалість перебування у відкритих та закритих рукавах, ґрумінг і вертикальна рухова активність) експериментальних щурів.

Applying various explosives in military conflicts around the world and currently in Ukraine leads to an increase in the number of craniocerebral injuries as a result of the blast wave effect – blast-induced traumatic brain injury (bTBI) [1]. This type of brain injury is characterized by diffuse

damage, even with a slight impact of the blast wave, which, as the main pathogenic factor of the explosion, leads to damage due to excess pressure and intense energy [2]. However, bTBI itself is often not separated, focusing on injuries caused by additional factors of the blast (thermal

burns, shrapnel injuries). But it is bTBI leads to behavioral and cognitive impairments both in an acute and an early, as well as in remote posttraumatic periods. And the pathogenesis of these changes is currently being actively researched and discussed by both clinicians and scientists around the world [3,4].

The issues of primary alteration of the brain by an explosive wave and mechanisms of secondary alteration are contemplated separately. Mechanisms of damage to certain structures of the brain, particularly the cerebellum, which participates not only in the implementation of orientation and motor activity, but also in behavioral-cognitive processes, remain unexplored. Also, the participation of trace elements (Fe, Cu, Zn) in secondary brain damage, which normally involved in the processes of myelination of nerve fibers, transmission of nerve impulses, synthesis of neurotransmitters, processes of energy exchange and are part of the antioxidant system, has not been established [5,6,7]. Therefore, the aim of the current study was to determine whether there are changes in trace elements in the brain of rats with blast-induced trauma and if these changes affect behavior in the elevated plus maze.

The obtained results will deepen the knowledge about the mechanisms of the development and course of bTBI and will contribute to the development of pathogenetically based modern methods of diagnosis and methods of treatment of this injuries type.

## Aim

The aim of the current study was to determine whether there are changes in brain trace elements of rats with blast-induced trauma and if these changes affect behavior in the elevated plus maze.

## Materials and methods

The study was carried out on 126 healthy, sexually mature male Wistar rats, body mass 220–270 g, aged 6–7 months in the laboratory of the Department of Pathological Anatomy, Forensic Medicine, and Pathological Physiology of the Dnipro State Medical University. The rats were kept in rectangular plastic cages (floor  $S = 1500 \text{ cm}^2$ ) with a wire mesh on top. In each cage were 3 rats, which allowed to adequately divide the rats into groups and did not cause emotional reactions in the animals that remained in the cage after the euthanasia of others. Rats were marked with a permanent marker. Wood shavings with a thickness of 2–3 cm were used as bedding. In the room with the rats, the air temperature was maintained in the range of 20–25 °C and the humidity was in the range of 50–60 %. The daily light: dark cycle was 12:12 hours. Food and water were provided ad libitum. All rats were fed with commercial pellets, corn, and wheat, identical in composition and quantity. Tap water in 500 ml drinking cups was used for drinking.

All studies were conducted in accordance with modern international requirements and standards of humane treatment of animals (Council of Europe Convention of 18.03.1986 (Strasbourg); Helsinki Declaration of 1975, revised and supplemented in 2000, Law of Ukraine of February 21, 2006 No. 3447-IV), as evidenced by the

extract from the minutes of the Biomedical Ethics Commission of Dnipro State Medical University meeting No. 3 of November 2, 2021.

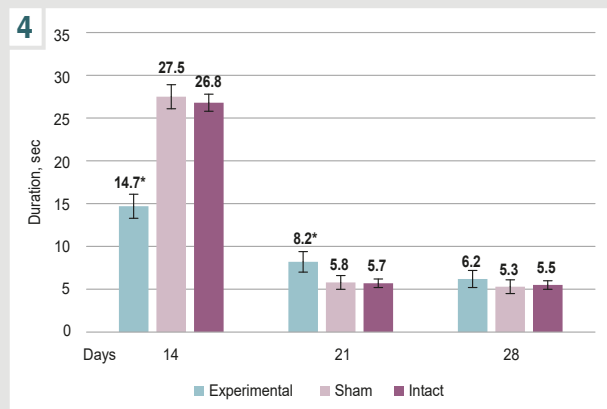
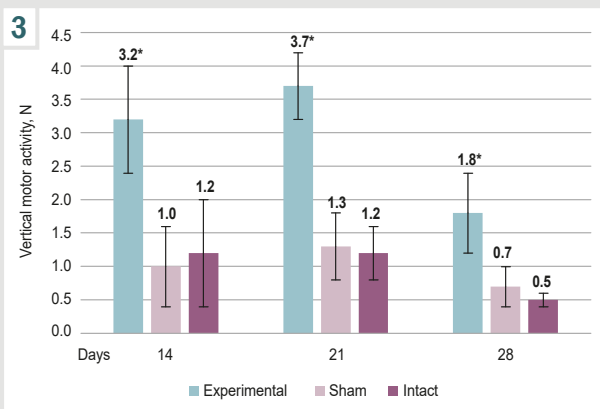
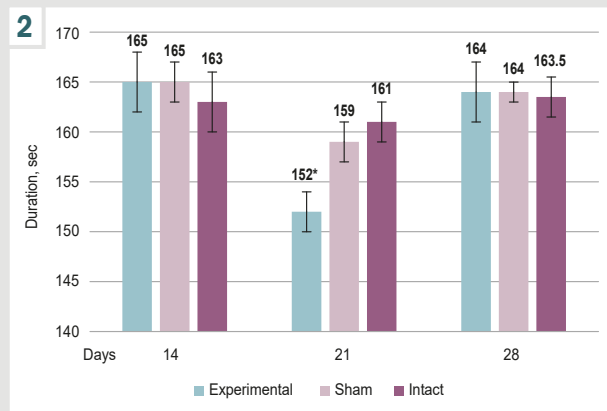
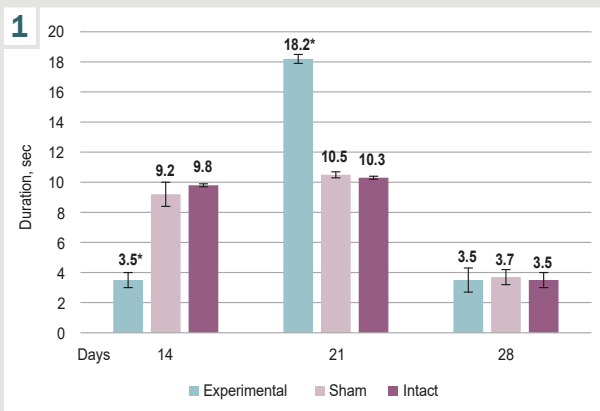
The selected rats were randomly divided into 3 groups: Group I – Experimental (Exp) with bTBI ( $n = 42$ ); Group II – Sham ( $n = 42$ ), the animals of which were subjected only to inhalation anesthesia with halothane and fixation in a horizontal position; and Group III – Intact ( $n = 42$ ). Sham and Intact groups were created to limit the effect of additional pathogenic factors on the behavior and composition of biometals (anesthesia, fixation).

The Exp animals were anesthetized with halothane (Halothan Hoechst AG, Germany), softly fixed in a horizontal position on the abdomen with the rat muzzle at a distance of 5 cm from the opening of the device. The blast wave was created by instant (using an electromagnetic valve) opening of a chamber filled with compressed air (up to 15 atm, i. e.,  $\approx 1520 \text{ kPa}$ ). Under the conditions of our experiments, this generated a baroacoustic wave with an excess pressure of 26–36 kPa, on average [8].

A study of behavior in the elevated plus maze was conducted on the 14<sup>st</sup>, 21<sup>st</sup>, and 28<sup>st</sup> days after bTBI simulation at the same time (11:00 a. m.). Animals were brought to the laboratory 1 hour before the start of the study. After that, behavioral profiles were determined in an elevated plus maze, which is represented by an arena with crossed arms – 2 open arms, 2 closed arms, length 50 cm, width 14 cm, the height of the closed arms walls were 30 cm, which creates sufficient darkness. At the intersection of the arms there was an open area, which is the starting point for the test. The arena is raised 55 cm above the floor level [9]. The duration (in seconds) of presence in the open and closed arms, the number of stands (vertical motor activity), the duration of grooming (in seconds) were recorded in all groups of rats for 3 minutes.

Immediately after the behavior study on the 14<sup>st</sup>, 21<sup>st</sup>, and 28<sup>st</sup> days of the posttraumatic period, the animals were euthanized with halothane, followed by removal of the brain. The cerebellum was completely separated for spectral analysis using energy dispersive X-ray fluorescence analysis (EDRFA) on the analyzer EXPERT 3 XL. This analysis refers to physical non-destructive express method of quantitative determination of the elemental composition of biological material [10]. Regardless of the object shape, without using recalibration and special sample preparation, direct express analysis with a wide range of the bioelements spectrum measurement (from Na to U) allows you to quickly and highly accurately determine the elemental composition of any sample, in particular in brain tissues.

Fragments (cerebellum) of the native unfixed brain were introduced into the measuring chamber with exposure to radiation for 10 minutes (600 s). After that, with the help of software (manufacturer: LLC “Scientific and Production Enterprise Institute of Analytical Control Methods (“INAM” LLC), Kyiv, Ukraine) on the basis of the laboratory of the Communal Institution “Dnipropetrovsk Regional Bureau of Forensic Medical Examination” of the Dnipropetrovsk Regional Council, calculations were made in automated mode. The results are presented in the form of peak spectra and tables for each sample with



**Fig. 1.** Dynamics of the duration in open arms shown by rats of different groups in the elevated plus maze. **Vertical scale:** time in seconds. Days of observation (14, 21 and 28) are shown above the diagrams. Means and s. e. m. values are shown. \*: cases of significant  $p \leq 0.01$  differences from the Experimental and Intact groups.

**Fig. 2.** Dynamics of the duration in closed arms shown by rats of different groups in the elevated plus maze. **Vertical scale:** time in seconds. Days of observation (14, 21 and 28) are shown above the diagrams. Means and s. e. m. values are shown. \*: cases of significant  $p \leq 0.01$  differences from the Experimental and Intact groups.

**Fig. 3.** Dynamics of the intensity of vertical motor activity shown by rats of different groups. **Vertical scale:** number of full vertical stands on the hindlimbs within the period of observation. Days of observation (14, 21 and 28) are shown above the diagrams. Means and s. e. m. values are shown. \*: cases of significant  $p \leq 0.01$  differences from the Experimental and Intact groups.

**Fig. 4.** Dynamics of duration of grooming episodes within the observation period. **Vertical scale:** time in seconds. Days of observation (14, 21 and 28) are shown above the diagrams. Means and s. e. m. values are shown. \*: cases of significant  $p \leq 0.01$  differences from the Experimental and Intact groups.

the corresponding mass concentrations. After obtaining the quantitative mass fractions of biometals, the ratios of Cu/Fe, Cu/Zn, Zn/Fe were calculated based on the mass fractions of each element in percent and the data between the three groups were compared.

The numerical results were performed using Statistica 6.1 software (StatSoft Inc., serial No. AGAR909E-415822FA). Means and SD values were calculated. Intergroup differences were estimated using the Student's t-test and considered statistically significant with  $p \leq 0.01$  or  $p \leq 0.05$ . To establish correlations between the study parameters Spearman's correlation coefficient was used. Strength of correlation was calculated ( $r$ ), and  $p$  value  $p \leq 0.01$  was considered statistically significant.

## Results

With the help of an elevated plus maze, we investigated changes in motor activity based on indicators of the length of stay in the closed and open arms of the maze, vertical motor activity and grooming, which is a complex

act of purposeful movements that provides natural self-care. It is known that the cerebellum participates in the implementation of these processes [11].

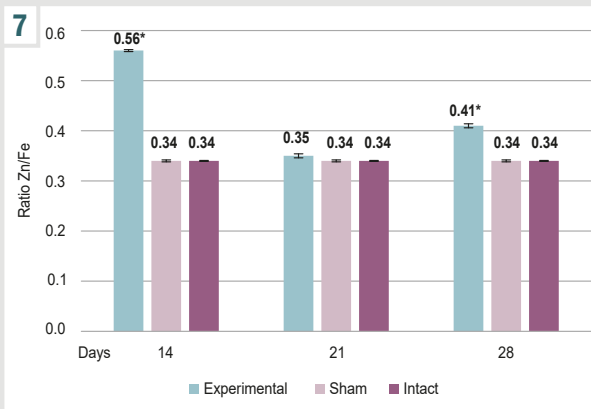
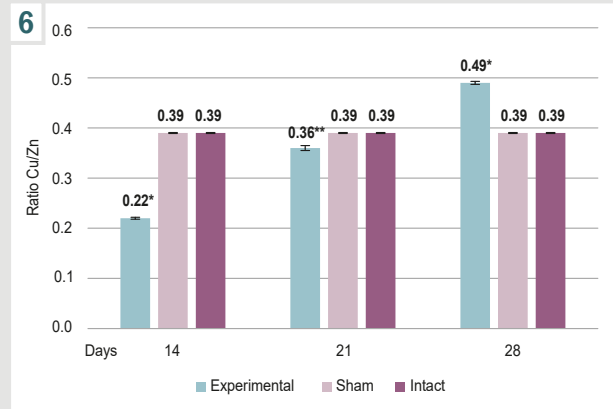
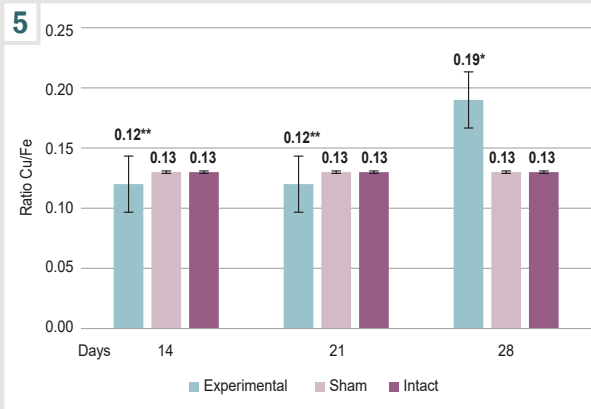
The analysis conducted between three groups to separate the effect of halothane on the behavior of rats in the elevated plus maze showed that at this observation period no significant differences were established between the Sham and Intact groups, so the main calculations were carried out between the indicators of the Exp and Intact groups.

The duration of presence in the open arms (Fig. 1) in the Exp rats was 64 % shorter ( $p \leq 0.01$ ) on the 14<sup>th</sup> day, and 56 % longer ( $p \leq 0.01$ ) on the 21<sup>st</sup> day.

The time spent in the closed arms (Fig. 2) significantly ( $p \leq 0.01$ ) decreased by 6 % in the Exp rats in the 21<sup>st</sup> day.

The analysis of vertical motor activity (Fig. 3) showed an increase in Exp rats on the 14<sup>th</sup> day by 63 % ( $p \leq 0.01$ ), on the 21<sup>st</sup> day by 67 % ( $p \leq 0.01$ ) and on the 28<sup>th</sup> day by 72 % ( $p \leq 0.01$ ).

Grooming time (Fig. 4) in the Exp group decreased by 45 % on the 14<sup>th</sup> day ( $p \leq 0.01$ ). On the 21<sup>st</sup> day, it was significantly ( $p \leq 0.01$ ) higher by 30 %.



**Fig. 5.** Dynamics of Cu/Fe ratio in cerebellum shown by rats of different groups. **Vertical scale:** ratio indexes. Means and s. e. m. values are shown.

\*: cases of significant  $p \leq 0.01$  differences from the Experimental and Intact groups; \*\*\*: cases of significant  $p \leq 0.05$  differences from the Experimental and Intact groups.

**Fig. 6.** Dynamics of Cu/Zn ratio in cerebellum shown by rats of different groups. **Vertical scale:** ratio indexes. Means and s. e. m. values are shown.

\*: cases of significant  $p \leq 0.01$  differences from the Experimental and Intact groups; \*\*\*: cases of significant  $p \leq 0.05$  differences from the Experimental and Intact groups.

**Fig. 7.** Dynamics of Zn/Fe ratio in cerebellum shown by rats of different groups. **Vertical scale:** ratio indexes. Means and s. e. m. values are shown.

\*: cases of significant  $p \leq 0.01$  differences from the Experimental and Intact groups; \*\*\*: cases of significant  $p \leq 0.05$  differences from the Experimental and Intact groups.

During the analysis of indicators of the biometals ratio in the cerebellum, significant ( $p \leq 0.01$ ) changes in Cu/Fe (Fig. 5) were found in the Exp rats: decreased in the 14<sup>th</sup> day by 8 %, in the 21<sup>st</sup> day by 8 % and an increase in the 28<sup>th</sup> day 32 %.

The analysis of the Cu/Zn ratio (Fig. 6) also showed significant ( $p \leq 0.01$ ,  $p \leq 0.05$ ) changes: by 44 % decreased on the 14<sup>th</sup> day, by 8 % increased on the 21<sup>st</sup> day, and by 20 % increased on the 28<sup>th</sup> day.

And the Zn/Fe ratio (Fig. 7) was significantly ( $p \leq 0.01$ ) higher on the 14<sup>th</sup> day by 39 %, on the 28<sup>th</sup> day by 17 %.

Using correlation analysis, a functional relationship ( $r = 1$ ,  $p \leq 0.01$ ) was established between Cu/Zn in the cerebellum and the time spent in closed arms for 21<sup>st</sup> days. A strong negative relationship was established on the 21<sup>st</sup> day between Cu/Fe and the time of stay in closed arms ( $r = -0.8$ ,  $p \leq 0.01$ ), as well as on the 28<sup>th</sup> day between Cu/Zn and the time of presence in open arms ( $r = -0.8$ ,  $p \leq 0.01$ ). A medium positive relationship was established on 28<sup>st</sup> day between Zn/Fe and duration in open arms ( $r = 0.7$ ,  $p \leq 0.01$ ), between Cu/Zn and grooming ( $r = 0.6$ ,  $p \leq 0.01$ ). A negative average relationship was determined on the 28<sup>th</sup> day between Zn/Fe and the duration of grooming ( $r = -0.7$ ,  $p \leq 0.01$ ), as well as with vertical motor activity ( $r = -0.6$ ,  $p \leq 0.01$ ).

## Discussion

The early period of bTBI is accompanied by significant functional disorders of the brain, the manifestations of which are anxiety, disorientation in space, etc., and the

use of additional imaging methods (MRI, CT) does not give a complete picture of the lesion [12]. Violations of the blood-brain barrier as a result of the primary influence of the blast wave established by previous studies [13] and the presence of oxidative stress, which is one of the secondary neurons damage factors [14] during the simulation of bTBI, provide the basis for an in-depth study of new links in the pathogenesis of secondary damage of certain brain structures at different times in bTBI posttraumatic period. In our opinion, biometals – Fe, Cu, Zn, which are involved in the antioxidant system, the formation and transmission of nerve impulses and various metabolic processes that are important for the normal functioning of the brain, are subject to thorough research [15, 16, 17].

Significant changes of cognitive activity in experimental group indicate functional disorders of the cerebellum in the form of maladaptation in space with subsequent inhibition of motor centers. This is evidenced by a reduction in the time spent in open arms by 14<sup>th</sup> day – the presence of a fear to being in open space, and an extension by 21<sup>st</sup> day, while the period of stay in closed arms was reduced, which indicates suppression of the hiding reflex. During the entire period of the study, an increase in vertical motor activity was observed, which indicates the search for a way out of the maze against the background of being in an unfamiliar place fear.

Similar changes were observed in the duration of grooming – a reduction in time by 14<sup>th</sup> day and an extension by 21<sup>st</sup> day. A change in the quality of grooming was also observed. In the Exp animals, this act was inconsistent, intermittent, with signs of anxiety (peri-

odic, quick, short-term glances in different directions, performed by rats without noise and visual stimuli) [18]. We consider that this indicates a violation of regulation on the cerebellum side, because its function in the implementation of the act of grooming has been confirmed by scientists [19].

Numerous studies of the biometals functions in the metabolic processes of the brain indicate the extremely important role of Fe, Cu and Zn [5,6,7]. Currently, it is being investigated how violations of certain biometals affect the brain and what consequences these changes have [20,21]. It is known that when Fe, Cu and Zn are accumulated separately, they have the same neurotoxic effect, and their deficiency leads to a violation of energy exchange and nerve impulse transmission processes [22,23]. Meanwhile, these biometals individually regulate each other's metabolism, and when one is imbalanced, the metabolism of another biometals is disturbed [24,25]. We found that increasing the Zn/Fe and Cu/Fe ratios on 28<sup>th</sup> day significantly increased the risk of neurodegeneration in the remote period of bTBI [26,27].

Also, an increase in Fe concentration is the leading mechanism of disruption of Cu and Zn homeostasis. The role of the blood-brain barrier in the accumulation of Fe is integral, because it is known that this structure strictly regulates the entry of any nutrients and active substances into the brain [27]. In addition, diapedesis hemorrhages due to the increased permeability of blood-brain barrier vessels leads to the release of iron from erythrocytes [13].

## Conclusions

1. In the early period of blast-induced brain injury, cerebellar dysfunction was observed in the rats of the experimental group in the form of maladaptation in space with subsequent inhibition of motor centers. This is evidenced by a behavior changes in the elevated plus maze namely changes of time spent in open and close arms, also in grooming duration and in vertical motor activity.

2. The Cu/Fe and Cu/Zn ratios were reduced on 14<sup>th</sup> and 21<sup>st</sup> days and raised on 28<sup>th</sup> day, and Zn/Fe ratio was raised on 14<sup>th</sup> and 28<sup>th</sup> days in the cerebellum of experimental compare with sham and intact rats.

3. The correlation analysis showed the presence of different strength and direction connections between Cu/Fe, Cu/Zn and Zn/Fe ratios in cerebellum and behavioral indicators in elevated plus maze (duration in open and closed arms, grooming and vertical motor activity) of experimental rats.

**Prospects for further scientific research** to establish the role of trace elements in the brain with blast-induced traumatic injury with impairment of various types of memory.

## Funding

This work was carried out as part of the planned initiative research topic of the Dnipro State Medical University "Mechanisms of formation of changes in the central nervous system after exposure to extreme factors", state registration No. 0120U105394 (2021–2024).

**Conflicts of interest:** the author has no conflict of interest to declare.  
**Конфлікт інтересів:** відсутній.

Надійшла до редакції / Received: 18.01.2024  
Після доопрацювання / Revised: 07.02.2024  
Схвалено до друку / Accepted: 13.03.2024

## Information about the author:

Kozlova Yu. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy, Forensic Medicine and Pathological Physiology, Dnipro State Medical University, Ukraine.  
ORCID ID: 0000-0002-1364-1910

## Відомості про автора:

Козлова Ю. В., канд. мед. наук, доцент каф. патологічної анатомії, судової медицини та патологічної фізіології, Дніпровський державний медичний університет, Україна.

## References

- Tomura S, Seno S, Kawauchi S, Miyazaki H, Sato S, Kobayashi Y, et al. A novel mouse model of mild traumatic brain injury using laser-induced shock waves. *Neurosci Lett*. 2020;721:134827. doi: 10.1016/j.neulet.2020.134827
- Nonaka M, Taylor WW, Bukalo O, Tucker LB, Fu AH, Kim Y, et al. Behavioral and myelin-related abnormalities after blast-induced mild traumatic brain injury in mice. *J Neurotrauma*. 2021;38(11):1551-71. doi: 10.1089/neu.2020.7254
- Chen S, Siedhoff HR, Zhang H, Liu P, Balderrama A, Li R, et al. Low-intensity blast induces acute glutamatergic hyperexcitability in mouse hippocampus leading to long-term learning deficits and altered expression of proteins involved in synaptic plasticity and serine protease inhibitors. *Neurobiol Dis*. 2022;165:105634. doi: 10.1016/j.nbd.2022.105634
- Dickerson MR, Murphy SF, Urban MJ, White Z, VandeVord PJ. Chronic anxiety- and depression-like behaviors are associated with glial-driven pathology following repeated blast induced neurotrauma. *Front Behav Neurosci*. 2021;15:787475. doi: 10.3389/fnbeh.2021.787475
- Raj K, Kaur P., Gupta G.D., Singh S. Metals associated neurodegeneration in Parkinson's disease: Insight to physiological, pathological mechanisms and management. *Neurosci Lett*. 2021;753:135873. doi: 10.1016/j.neulet.2021.135873
- Mezzaroba L, Alfieri DF, Colado Simão AN, Vissoci Reiche EM. The role of zinc, copper, manganese and iron in neurodegenerative diseases. *Neurotoxicology*. 2019;74:230-41. doi: 10.1016/j.neuro.2019.07.007
- Kawahara M, Kato-Negishi M, Tanaka KI. Dietary trace elements and the pathogenesis of neurodegenerative diseases. *Nutrients*. 2023;15(9):2067. doi: 10.3390/nu15092067
- Kozlova YV, Abdul-Ogly LV, Kosharnyj AV, Kytova IV, Korzachenko MA\_inventors. [Device for studying the effect of the shock wave of an explosion on the body]. Ukraine patent UA 146858. 2021 Mar 25.
- Ari C, D'Agostino DP, Diamond DM, Kindy M, Park C, Kovács Z. Elevated Plus Maze Test Combined with Video Tracking Software to Investigate the Anxiolytic Effect of Exogenous Ketogenic Supplements. *J Vis Exp*. 2019;(143). doi: 10.3791/58396
- Mikhailov IF, Mikhailov AI, Borisova SS, Fomina LP. X-ray fluorescent method for the analysis of trace elements in bio-materials with correction of the matrix effect. *Rev Sci Instrum*. 2023;94(12):124101. doi: 10.1063/5.0168861
- Leão LK, Bittencourt LO, Oliveira AC, Nascimento PC, Miranda GH, Ferreira RO, et al. Long-term lead exposure since adolescence causes proteomic and morphological alterations in the cerebellum associated with motor deficits in adult rats. *Int J Mol Sci*. 2020;21(10):3571. doi: 10.3390/ijms21103571
- Zhang JK, Botterbush KS, Bagdady K, Lei CH, Mercier P, Mattei TA. Blast-related traumatic brain injuries secondary to therobaric explosives: implications for the war in Ukraine. *World Neurosurg*. 2022;167:176-183.e4. doi: 10.1016/j.wneu.2022.08.073
- Wei T, Zhou M, Gu L, Zhou Y, Li M. How shockwaves open tight junctions of blood-brain barrier: comparison of three biomechanical effects. *J Phys Chem B*. 2022;126(27):5094-102. doi: 10.1021/acs.jpcc.2c02903
- Kuriakose M, Younger D, Ravula AR, Alay E, Rama Rao KV, Chandra N. Synergistic role of oxidative stress and blood-brain barrier permeability as injury mechanisms in the acute pathophysiology of blast-induced neurotrauma. *Sci Rep*. 2019;9(1):7717. doi: 10.1038/s41598-019-44147-w
- Thirupathi A, Chang YZ. Brain Iron metabolism and CNS diseases. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1173:1-19. doi: 10.1007/978-981-13-9589-5\_1



16. Sullivan B, Robison G, Osborn J, Kay M, Thompson P, Davis K, et al. On the nature of the Cu-rich aggregates in brain astrocytes. *Redox Biol.* 2017;11:231-9. doi: [10.1016/j.redox.2016.12.007](https://doi.org/10.1016/j.redox.2016.12.007)
17. Willekens J, Runnels LW. Impact of Zinc transport mechanisms on embryonic and brain development. *Nutrients.* 2022;14(12):2526. doi: [10.3390/nu14122526](https://doi.org/10.3390/nu14122526)
18. Rojas-Carvajal M, Chinchilla-Alvarado J, Brenes JC. Muscarinic regulation of self-grooming behavior and ultrasonic vocalizations in the context of open-field habituation in rats. *Behav. Brain. Res.* 2022;418:113641. doi: [10.1016/j.bbr.2021.113641](https://doi.org/10.1016/j.bbr.2021.113641)
19. Takemoto Y. Topographic carotid vasoconstriction in the rostral ventrolateral medulla of rats. *Auton Neurosci.* 2020;229:102720. doi: [10.1016/j.autneu.2020.102720](https://doi.org/10.1016/j.autneu.2020.102720)
20. Maung MT, Carlson A, Olea-Flores M, Elkhadragy L, Schachtschneider KM, Navarro-Tito N, et al. The molecular and cellular basis of copper dysregulation and its relationship with human pathologies. *FASEB J.* 2021;35(9):e21810. doi: [10.1096/fj.202100273RR](https://doi.org/10.1096/fj.202100273RR)
21. Andrade VM, Aschner M, Marreilha Dos Santos AP. Neurotoxicity of metal mixtures. *Adv Neurobiol.* 2017;18:227-65. doi: [10.1007/978-3-319-60189-2\\_12](https://doi.org/10.1007/978-3-319-60189-2_12)
22. Li B, Xia M, Zorec R, Parpura V, Verkhratsky A. Astrocytes in heavy metal neurotoxicity and neurodegeneration. *Brain Res.* 2021;1752:147234. doi: [10.1016/j.brainres.2020.147234](https://doi.org/10.1016/j.brainres.2020.147234)
23. Ghio AJ, Soukup JM, Ghio C, Gordon CJ, Richards JE, Schladweiler MC, et al. Iron and zinc homeostases in female rats with physically active and sedentary lifestyles. *Biometals.* 2021;34(1):97-105. doi: [10.1007/s10534-020-00266-w](https://doi.org/10.1007/s10534-020-00266-w)
24. Rand D, Ravid O, Atrakchi D, Israelov H, Bresler Y, Shemesh C, et al. Endothelial Iron Homeostasis Regulates Blood-Brain Barrier Integrity via the HIF2 $\alpha$ -Ve-Cadherin Pathway. *Pharmaceutics.* 2021;13(3):311. doi: [10.3390/pharmaceutics13030311](https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13030311)
25. Peng Y, Chang X, Lang M. Iron homeostasis disorder and Alzheimer's disease. *Int J Mol Sci.* 2021;22(22):12442. doi: [10.3390/ijms222212442](https://doi.org/10.3390/ijms222212442)
26. Cheng Y, Gao Y, Li J, Rui T, Li Q, Chen H, et al. TrkB agonist N-acetyl serotonin promotes functional recovery after traumatic brain injury by suppressing ferroptosis via the PI3K/Akt/Nrf2/Ferritin H pathway. *Free Radic Biol Med.* 2023;194:184-98. doi: <http://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2022.12.002>
27. Zhao Y, Liu Y, Xu Y, Li K, Zhou L, Qiao H, et al. The role of ferroptosis in blood-brain barrier injury. *Cell Mol Neurobiol.* 2023;43(1):223-36. doi: [10.1007/s10571-022-01197-5](https://doi.org/10.1007/s10571-022-01197-5)

# Serotonin blood level study, anxiety-depressive states indicators and patients life quality after laparoscopic treatment of gastroesophageal reflux disease

Ye. I. Haidarzhi \*

Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine

## Keywords:

gastroesophageal reflux disease, anxiety, depression, quality of life, serotonin.

## Pathologia.

2024;21(1):34-40

## \*E-mail:

eig1981@yahoo.com

Nowadays effective treatment of gastroesophageal reflux disease (GERD) remains a difficult and still unsolved problem. The use of various antisecretory drugs in combination with surgical treatment does not allow to achieve a long lasting improvement of the quality of life and reliable prevention of complications. In this regard, special attention is paid to study humoral factors influencing the pathogenesis of GERD, data on which will improve the results of therapeutic and surgical treatment. It is promising to study the dynamics of serotonin after laparoscopic treatment of various types of GERD, especially in combination with dyspepsia, anxiety or depressive disorders, as well as the possibility of using drugs that affect the metabolism of this hormone to correct the above mentioned disorders and achieve long lasting recovery after laparoscopic fundoplication.

**The aim of the work** was to study the dynamics of serotonin in the blood during laparoscopic total fundoplication and analyze the correlation of this hormone with the psychological well-being of patients before and after surgical treatment of GERD.

**Materials and methods.** Laparoscopic fundoplication by Short Floppy Nissen modification was performed in 35 patients with GERD. There were 26 (74.3 %) women, 9 (25.7 %) men. Age –  $55.3 \pm 11.3$ . The comparison group consisted of 20 healthy volunteers (women – 14 (70.0 %); men – 6 (30.0 %), average age –  $56.7 \pm 10.6$ ), who did not undergo surgery. The groups were comparable by gender and age. The studies were carried out in venous blood plasma, samples of which were maintained using standard methods and stored in a low-temperature freezer at a temperature of  $-80^\circ\text{C}$ . Tests for serotonin (Serotonin ELISA, RE59121, IBL) were studied on the immunoenzyme complex ImmunoChem-2100 (USA) of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics in the Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University. The concentration of the last indicators was expressed in ng/ml. The presence of concomitant anxiety, depression and level of psychological well-being was assessed using the GAD-7, PHQ-9 and SF-36 questionnaires. Statistical assessment of the research results was carried out using the Statistica for Windows 13 software package (StatSoft Inc., No. JPZ8041382130ARCN10-J). Differences were considered statistically significant at  $p < 0.05$ .

**Results.** The serotonin level in the blood of practically healthy people was  $5.8 \pm 1.5$  ng/ml. In the main group serotonin values before surgical treatment were  $3.1 \pm 1.3$  ng/ml. After surgical treatment the serotonin level increased to  $5.4 \pm 1.8$  ng/ml and was not statistically different from the level of practically healthy patients. The dynamics of serotonin levels correspond to the dynamics of the patients number with signs of anxiety and depression before and after surgery in the main group, as well as the improvement in the psychological state of patients after surgery compared to preoperative data on the scales of the “psychological component” of SF-36 health questionnaire: Vitality (VT), Social Functioning (SF), Role-Emotional (RE), Mental Health (MH).

**Conclusions.** Laparoscopic crurorrhaphy and fundoplication in the Short Floppy Nissen modification through the mechanism of serotonin helps to improve the psychological state of patients with GERD in the postoperative period, eliminate anxiety and depression, improve quality of life and achieve a lasting antireflux effect. The obtained dynamics of serotonin levels confirms its participation in the formation of behavioral reactions in GERD, helping to improve the results of surgical treatment.

## Ключові слова:

гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, тривога, депресія, якість життя, серотонін.

## Патологія. 2024.

Т. 21, № 1(60).  
С. 34-40

## Вивчення рівня серотоніну крові, показників тривожно-депресивних станів і якості життя хворих після лапароскопічного лікування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби

Є. І. Гайдаржі

Ефективне лікування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) залишається складним і досі не вирішеним завданням сучасної медицини. Застосування комбінації різних антисекреторних препаратів із хірургічним лікуванням не дає змоги досягти стійкого покращення якості життя та надійної профілактики виникнення ускладнень. Тому особливу увагу приділяють вивченню гуморальних факторів, що впливають на патогенез ГЕРХ. Ці дані сприятимуть покращенню результатів терапевтичного та хірургічного лікування. Перспективним є вивчення динаміки серотоніну при лапароскопічному лікуванні різних варіантів ГЕРХ, особливо у поєднанні з диспепсією, тривожними або депресивними розладами, а також можливість застосування препаратів, що впливають на метаболізм цього гормону, для корекції названих розладів та досягнення стійкого одужання після лапароскопічної фундоплекції.

**Мета роботи** – вивчити динаміку серотоніну в крові під час лапароскопічної тотальної фундоплекції та проаналізувати кореляцію цього гормону з психологічним самопочуттям пацієнтів до та після хірургічного лікування ГЕРХ.

**Матеріали та методи.** Лапароскопічну фундоплекцію в модифікації Short Floppy Nissen виконано 35 пацієнтам із ГЕРХ: 26 (74,3 %) жінкам, 9 (25,7 %) чоловікам віком  $55,3 \pm 11,3$  року. У групу порівняння залучили 20 здорових волонтерів (14 (70,0 %) жінок, 6 (30,0 %) чоловіків, середній вік –  $56,7 \pm 10,6$  року), яким операцію не робили. Групи зіставні за статтю та віком обстежених. Здійснили дослідження в плазмі венозної крові, зразки якої одержали за стандартною

методикою та зберігали у низькотемпературній морозильній камері при температурі  $-80^{\circ}\text{C}$ . Рівень серотоніну (Serotonin ELISA, RE59121, IBL) визначили, застосовувавши імуноферментний комплекс ImmunoChem-2100 (США) на базі кафедри клінічної лабораторної діагностики Запорізького державного медико-фармацевтичного університету. Концентрація показників наведена у нг/мл. Наявність супутньої тривоги, депресії та рівня психологічного благополуччя оцінювали з використанням опитувальників GAD-7, PHQ-9 та SF-36. Статистично результати дослідження проаналізували, застосовувавши програмний пакет Statistica for Windows 13 (StatSoft Inc., № JPZ8041382130ARCN10-J). Статистично значущими вважали відмінності при  $p < 0,05$ .

**Результати.** Рівень серотоніну в крові практично здорових людей становив  $5,8 \pm 1,5$  нг/мл. В основній групі до хірургічного лікування вміст серотоніну становив  $3,1 \pm 1,3$  нг/мл. Після хірургічного лікування рівень серотоніну підвищився до  $5,4 \pm 1,8$  нг/мл і статистично не відрізнявся від показника практично здорових пацієнтів. Динаміка рівня серотоніну відповідає динаміці кількості пацієнтів з ознаками тривоги та депресії до та після операції в основній групі, а також покращенню психологічного стану хворих після операції порівняно з доопераційними даними за шкалами «Психологічного компонента» здоров'я за опитувальником SF-36: життєва активність (Vitality – VT), соціальне функціонування (Social Functioning – SF), рольове функціонування, зумовлене емоційним станом (Role-Emotional – RE), психічне здоров'я (Mental Health – MH).

**Висновки.** Лапароскопічна крурорафія та фундоплікація в модифікації Short Floppy Nissen через механізм впливу серотоніну сприяє покращенню психологічного стану пацієнтів з ГЕРХ у післяопераційному періоді, усуненню тривоги та депресії, підвищенню якості життя та досягненню стійкого антирефлюксного ефекту. Визначена динаміка рівня серотоніну підтверджує його участь у формуванні поведінкових реакцій при ГЕРХ, а отже і позитивний вплив на результати хірургічного лікування.

Today, despite the availability of many modern techniques, effective treatment of GERD remains a difficult and still unsolved problem [1]. The variety of pathological disorders in this disease, including functional ones, negates the development of a “gold standard” of treatment that allows achieving a long lasting positive result in all patients [2]. The use of various combinations of conventional drugs (PPIs, prokinetics, antacids, etc.) is not enough, and combination with surgical treatment has not yet allowed to achieve a long lasting improvement in the quality of life and reliable prevention of the development of GERD complications (erosions, ulcers, strictures, Barrett's esophagus) [1,2].

In this regard, intensive study of the GERD pathophysiology continues to draw the attention of scientists to the humoral factors that influence the pathogenesis of this disease, and the use of the obtained data to improve the results of both therapeutic and surgical treatment [3,4]. One of the humoral substances of interest is serotonin, which plays a diverse role in the development of various gastrointestinal diseases, including GERD [5,6]. It is promising to study the dynamics of this hormone both during therapeutic and surgical treatment of various variants of GERD in combination with dyspepsia, anxiety or depressive disorders, as well as the possibility of additional drug effects on serotonin receptors to correct the above disorders and achieve stable recovery after surgical treatment [4,5,6].

## Aim

To study the dynamics of serotonin in the blood during laparoscopic total fundoplication and analyze the correlation of this hormone with the psychological well-being of patients before and after surgical treatment of GERD.

## Materials and methods

During the study laparoscopic total fundoplication in the Short Floppy Nissen modification was performed for 35 patients with GERD. There were 26 (74.3 %) women,

9 (25.7 %) men. Age –  $55.3 \pm 11.3$ . The comparison group consisted of 20 healthy volunteers (women – 14 (70.0 %); men – 6 (30.0 %); average age –  $56.7 \pm 10.6$ ), who did not undergo surgery. Groups of sick and healthy individuals were comparable by gender and age.

Gastroscopy and 24-hour pH impedance measurements to diagnose GERD were used.

Venous blood was collected before surgical treatment and 2–3 months after surgery in the main group and after excluding the presence of GERD in the comparison group. In our study, we determined the concentration of free serotonin in plasma, for which we were guided by the instructions for determining serotonin (section: detection of serotonin in plasma) [7].

It is known that a significant portion of serotonin is produced by enterochromaffin cells located in the mucosa of the intestine, from where it is released into the lumen of the intestine and further into the portal circulation. Serum serotonin is rapidly transported into platelets through specialized transport proteins on the platelet membrane. Upon their activation, platelets release a substantial amount of serotonin, leading to an increase in the level of 5-HT in the serum. Therefore, the concentration of free serotonin was measured in plasma, which, according to several literary sources, makes it possible to assess the biological effects of serotonin that are not related to the functional activity of platelets [8,9].

Venous blood plasma samples obtained according to the standard method and were stored in a low-temperature freezer at a temperature of  $-80^{\circ}\text{C}$ . Determination of serotonin (Serotonin ELISA, RE59121, IBL) was carried out on the ImmunoChem-2100 immunoenzymatic complex (USA) of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics in Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University. The concentration of experimental indicators was expressed in ng/ml [10].

The presence of concomitant anxiety and depression was assessed using the GAD-7 and PHQ-9 scales [11,12]. The level of psychological well-being was assessed using the SF-36 questionnaire [13]. According to the presented valid questionnaires, patients of both groups were sur-

**Table 1.** Serotonin levels in the groups of studied patients

Parameter, units of measurement	Control group (n = 20)	Basic group (n = 35), GERD	
		Before operation	After operation
Serotonin, ng/ml	5.8 ± 1.5	3.1 ± 1.3*	5.4 ± 1.8**

\*: p < 0.05 compared with the control group and with postoperative data; \*\*: p < 0.05 compared with preoperative data; p – value of statistical difference.

**Table 2.** Distribution of patients with GERD depending on the level of anxiety

Level of anxiety	Control group (n = 20)	Basic group (n = 35), GERD	
		Before operation	After operation
Light	–	7 (20.0 %)	1 (2.9 %)*
Moderate	–	3 (8.6 %)	–
Heavy	–	–	–
Total	–	10 (28.6 %)	1 (2.9 %)*

\*: p < 0.05 compared with preoperative data; p: value of statistical difference.

**Table 3.** Analysis of depression manifestations before and after surgery using the PHQ-9 scale

Severity of depression	Control group (n = 20)	Basic group (n = 35), GERD	
		Before operation	After operation
Minimal manifestations of depression	–	13 (37.1 %)	5 (14.3 %)
Mild depression	–	4 (11.4 %)	1 (2.9 %)
Moderate depression	–	–	–
Severe depression	–	–	–
Total	–	17 (48.5)	6 (17.2 %)*

\*: p < 0.05 compared with preoperative data; p: value of statistical difference.

veyed before and after surgical treatment during venous blood sampling to determine serotonin levels. The level of mental well-being, degree of anxiety and depression were determined using the point scale presented in the above-mentioned literary sources.

The selection of patients for the study was carried out by a complete random method using the following inclusion/exclusion criteria. The criteria for inclusion in the study were confirmed GERD, consent to surgical treatment and the absence of general contraindications to surgery. Exclusion criteria – absence of GERD, refusal of operative treatment, absence of acute surgical pathology or other chronic diseases of the gastrointestinal tract in the exacerbation stage. The comparison group was formed from practically healthy patients in whom the presence of GERD was excluded, who met the inclusion / exclusion criteria and gave their consent to participate in the study.

Statistical evaluation of the research results was carried out using the Statistica for Windows 13 software package (StatSoft Inc., No. JPZ8041382130ARCN10-J). The obtained results, obeying the law of normal distribution, are presented in the form of the arithmetic mean and the mean square deviation  $M \pm s$ . Results that do not obey the law of normal distribution were described by the median and interquartile range: between the 25<sup>th</sup> and 75<sup>th</sup> percentiles. The data were presented in the form of  $x$  ( $x$ ;  $x$ ). Differences and relationships between groups were assessed using non-parametric methods of the Mann–Whitney, Wilcoxon, and Spearman tests, as well as using the “Second significance criteria” submodule in the “Basic Statistics and Tables” module. Differences at  $p < 0.05$  were considered statistically significant.

## Results

The analysis of the obtained results showed in the *Table 1*. In the main group serotonin values before surgical treatment is statistically lower compared to the control group.

After the surgical treatment, the level of serotonin of the studied patients increased and statistically differs from the preoperative values ( $p < 0.05$ ), however, it does not differ from the values obtained in practically healthy individuals ( $p = 0.25$ ).

It should be noted that the concentration of serotonin in the blood plasma of healthy individuals that we obtained corresponded to the 97.5 % percentile value specified in the instructions for determining serotonin [7].

The distribution of patients by anxiety level in the main group before and after surgical treatment is presented in *Table 2*.

As can be seen from *Table 2*, there is a statistically significant decrease in the number of patients with anxiety disorder after surgery.

When analyzing the presence of depressive disorders in the main group, there was also a statistically significant decrease in the number of patients with depressive disorders after surgery (*Table 3*).

In the main group of patients there were no patients with moderate or severe depression both before and after surgery, and the number of patients with mild depression and with minimal manifestations of depression after surgery decreased significantly.

Mean scores on the GAD-7 Anxiety Scale and PHQ-9 Depression Scale are presented in *Table 4*.

The average indicators of anxiety and depression in the main group after surgery differ statistically from

**Table 4.** Indicators of the GAD-7 and PHQ-9 scales in the main group before and after surgical treatment

Anxiety, depression	Control group (n = 20)	Basic group (n = 35), GERD	
		Before operation	After operation
Anxiety, points	1.0 (0.0; 1.0)	3.0 (1.0; 6.0)	0.0 (0.0; 2.0)*
Depression, points	0 (0.0; 1.0)	4.0 (2.0; 7.0)	1.0 (0.0; 3.0)*

\*:  $p < 0.05$  compared with preoperative data;  $p$ : value of statistical difference.

**Table 5.** Correlation values  $r$  and the level of statistical significance  $P$  between serotonin and indicators of anxiety and depression in the main group

Anxiety and Depression Scales	Basic group (n = 35), GERD			
	Correlation rate with serotonin		Before operation	
	$p$	$r$		
After operation			After operation	
Serotonin, ng/ml	–	–	3.1 ± 1.3	5.4 ± 1.8
GAD-7	0.048	-0.24	3.0 (1.0; 6.0)	0 (0.0; 2.0)
PHQ-9	0.067	-0.22	4.0 (2.0; 7.0)	1.0 (0.0; 3.0)

**Table 6.** Assessment of psychological quality of life using the SF-36 scale in patients of the main group before and after surgical treatment

SF-36 Scale (psychological well-being)	Control group (n = 20)	Basic group (n = 35), GERD	
		Before operation	After operation
VT (Vitality)	72.6 ± 4.4	65.0 (45.0; 70.0)	75.0 (60.0; 85.0)*
SF (Social Functioning)	88.1 ± 7.6	75.0 (50.0; 87.5)	87.5 (75.0; 87.5)*
RE (Role-Emotional)	88.3 ± 16.3	66.7 (0.0; 100.0)	100.0 (33.3; 100.0)*
MH (Mental Health)	76.8 ± 4.42	60.0 (44.0; 72.0)	80.0 (68.0; 84.0)*

\*:  $p < 0.05$  compared with preoperative data;  $p$ : value of statistical difference.

**Table 7.** Correlation between the level of serotonin and the values of the SF-36 scales, reflecting the level of “psychological” well-being

SF-36 Scales (psychological well-being)	Basic group (n = 35), GERD			
	Correlation rate with serotonin		Before operation	
	$p$	$r$		
After operation			After operation	
Serotonin, ng/ml	–	–	3.1 ± 1.3	5.4 ± 1.8
MH (Mental Health)	0.156	+0.170	65.0 (45.0; 70.0)	75.0 (60.0; 85.0)
RE (Role-Emotional)	0.304	+0.125	75.0 (50.0; 87.5)	87.5 (75.0; 87.5)
VT (Vitality)	0.392	+0.100	66.7 (0.0; 100.0)	100.0 (33.3; 100.0)
SF (Social Functioning)	0.626	-0.060	60.0 (44.0; 72.0)	80.0 (68.0; 84.0)

preoperative values and do not differ from the group of healthy volunteers.

Correlation analysis between the dynamics of serotonin levels before and after surgical treatment with indicators of anxiety disorder and depression showed the presence of a statistically significant negative correlation with anxiety indicators (Fig. 1).

A detailed analysis of the correlation values between the dynamics of serotonin levels with indicators of generalized anxiety disorder and depression, indicating the level of statistical significance  $p$  is presented in Table 5.

As can be seen from Table 5, there is a statistically significant correlation between serotonin levels and anxiety scores ( $p = 0.048$ ), and a correlation between serotonin levels and depression scores approaching statistical significance ( $p = 0.067$ ).

Assessing the “psychological component” of health in the main group using the SF-36 questionnaire, there was a significant improvement in the condition after surgery compared to preoperative data on the following scales: Vitality (VT), Social Functioning (SF), Role functioning, due to emotional state (Role-Emotional – RE), Mental Health (MH) (Table 6).

The indicators of “psychological well-being” on the SF-36 scales are statistically different from the preoperative values in the main group and do not differ from the values in the group of healthy volunteers, which is clearly presented in Fig. 2.

Detailed analysis of correlation values between the dynamics of serotonin levels with scales reflecting psychological well-being SF-36 (Vitality (VT), Social Functioning (SF), Role functioning, due to emotional state (Role-Emotional – RE), Mental Health (MH)) indicating the level of statistical significance  $p$  is presented in Table 7.

The results presented in Table 7 once again indicate a statistically significant correlation between the level of serotonin and the level of anxiety, close to a statistically significant ( $p = 0.067$ ) correlation between the dynamics of serotonin and the depression scale and the absence of a statistically significant correlation between the level of serotonin and the SF-36 scales, reflecting the psychological component of quality of life.

However, the lack of statistical significance does not mean the absence of clinical significance, and may be due to the small number of patients in the study, which requires continued work in this direction.

1

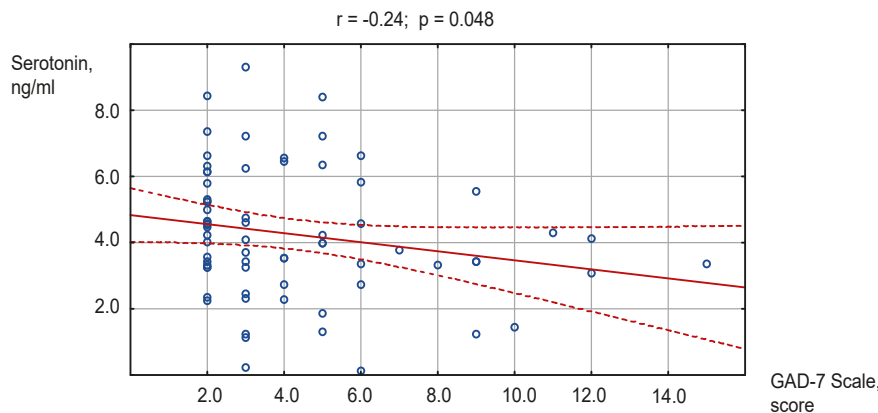


Fig. 1. Correlation between serotonin levels and anxiety levels on the GAD-7 scale before and after surgical treatment in the main group.

2

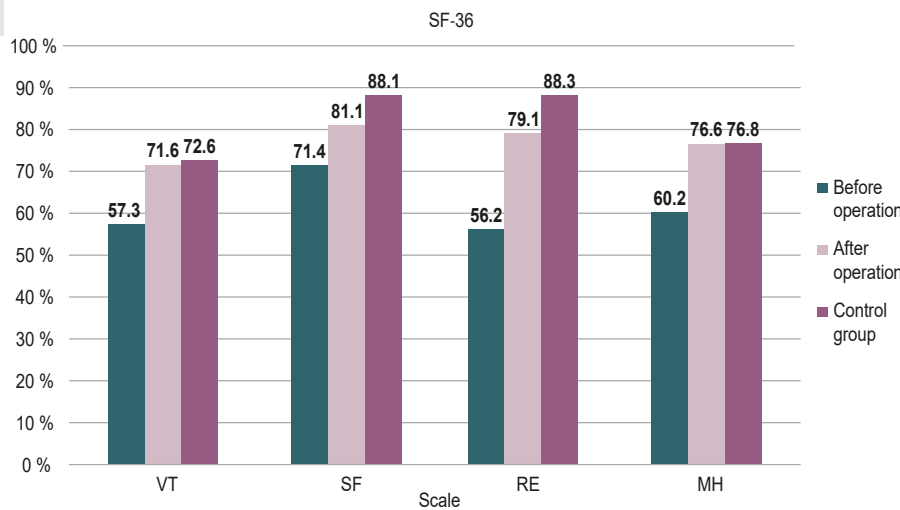


Fig. 2. Dynamics of the quality of life of patients in the control and main groups before and after surgical treatment.

## Discussion

Serotonin is an important neurotransmitter not only in the brain, but also in the gastrointestinal tract, having a diverse effect on the functions of the digestive system in close connection with the functioning of the central nervous system. 60–90 % of serotonin is produced in the gastrointestinal tract. Due to the variety of targets of serotonin in the digestive canal, this hormone has a key effect on the regulation of motility and secretion of the gastrointestinal tract, enhancing its peristalsis and secretory activity, influencing the tone of smooth muscles, dilating or constricting blood vessels, regulating various physiological parameters of the body: salt secretion acids, chlorine transport and bicarbonate secretion. At the same time, serotonin is involved in the regulation of memory, sleep, behavioral, emotional and eating reactions, blood pressure control, thermoregulation, and the functioning of the human cardiovascular, endocrine, immune, and respiratory systems [14,15].

Impaired serotonin metabolism plays an important role in the pathogenesis of various gastrointestinal diseases: Crohn's disease, ulcerative colitis, irritable bowel syndrome, gastroesophageal reflux disease.

The relationship between the form of irritable bowel syndrome and the level of serotonin has been shown: a decrease in the content of serotonin and enzymes of its metabolism in the form associated with constipation, and an increase in the diarrheal form. Peaks in the rise in serotonin levels correlate with attacks of dyspepsia, confirming the role of the hormone in the pathogenesis and clinical manifestation of this pathology. A connection was found between serotonin levels and the severity of pain and autonomic disorders. With a decrease in serotonin, the sensitivity of the body's pain system increases [16,17,18,19,20].

Changes in serotonin signaling pathways affect the sensitivity of the esophagus to refluxate, low esophageal sphincter pressure, amplitude and frequency of esophageal peristalsis, which actively involves them in the pathogenesis of GERD [5,6]. In this case, deficiency or inhibition of serotonergic transmission, for example, caused by a decrease in serotonin levels in the brain, is the cause of depressive conditions. Under stress, serotonin consumption increases, which leads to the development of relative and absolute serotonin deficiency. This is accompanied by a violation of behavioral adaptation mechanisms with

the possible development of anxious mental states and depression [19,20].

Patients with GERD have a significantly reduced quality of life, with equally affected physical, psychological and social functioning. Deterioration in quality of life depends on the severity of GERD symptoms and the presence of symptoms of anxiety and depression. Psychological testing reveals anxiety disorders in 35 % of patients with GERD, and anxiety-depressive disorders in 65 %. 36 % of patients with GERD have clinically significant depressive disorders. 47 % of the total number of patients with GERD with depression have masked depression. 64 % of patients with GERD have a high level of personal anxiety, predisposing to the occurrence of anxious and depressive reactions, which are closely correlated with impaired esophageal motility and the high intensity of the GERD clinic [19,20]. Treatment of patients with GERD with the use of antidepressants from the selective serotonin reuptake inhibitors group or serotonin receptor agonists leads to a decrease in the severity of complaints from the esophagus, as well as from the stomach and intestines, a decrease in levels of depression and anxiety, and an improvement in quality of life [3,6].

Our work clearly shows that in patients with GERD who are preparing for surgical treatment, the level of serotonin in the blood is reduced below the control group before surgery, and increases after surgery. At the same time, rates of anxiety and depression also show a similar trend. The scales of the SF-36 questionnaire Vitality (VT), Social Functioning (SF), Role-Emotional (RE), Mental Health (MH) are grouped into the indicator of the "psychological component of health".

Vitality (VT) reflects the feeling of being full of strength and energy. Low scores indicate patient fatigue and decreased vital activity. Social Functioning (SF) determines the degree of limitation of social activity (communication) associated with the patient's condition. Low scores indicate a significant limitation of social contacts, a decrease in the level of communication as a result of illness, emotional state. Role functioning due to emotional state (Role-Emotional – RE) involves assessing the extent to which the emotional state interferes with the performance of work or other daily activities (including large amounts of time, decreased volume of work, decreased quality of work, etc.). Low scores on this scale are interpreted as a limitation in performing daily work due to a deterioration in the emotional state.

Mental Health (MH) characterizes mood, depression, anxiety, general indicator of positive emotions. Low rates indicate the presence of depression, anxiety, and mental ill-being. When assessing the correlation of serotonin with the indicators of these scales, we noted the highest statistical significance with the mental health scale (Mental Health – MH), then role functioning (Role-Emotional – RE), Vital Activity (Vitality – VT) and social functioning (Social Functioning – SF) (Table 7).

In combination with correlation indicators between serotonin levels and anxiety and depression scales, this confirms the important role of serotonin in the regulation of behavioral reactions, the close relationship of GERD with the psycho-emotional state, the need for functional disorders correction in the treatment of GERD, as well as

the positive impact of surgical treatment of GERD on the psychological well-being of patients after operations. An increase in serotonin after surgery helps to increase lower esophageal sphincter pressure, reduce the sensitivity of the esophagus to refluxate, increase the amplitude and frequency of esophageal peristalsis, normalize gastrointestinal motility, which has a positive effect on the effectiveness of surgical treatment of GERD. So, a peculiar pathogenetic "closed" circle is observed: successful operation – disappearance of gastroesophageal reflux – improvement of the patient's physical condition – improvement of the patient's psycho-emotional state – reduction of stress associated with the disease – reduction of the load on the serotonin system to counteract stress – increase in the level of serotonin in the blood – positive effect on the motility of the gastrointestinal tract, sensitivity of the esophagus to reflux, tone of the lower esophageal sphincter, frequency and amplitude of esophageal peristalsis – further improvement of the anti-reflux mechanism – disappearance of pathological reflux – improvement of the patient's physical condition – improvement of the patient's psycho-emotional condition, etc., which is pathogenetic the mechanism of increasing the level of serotonin in the blood of patients during the surgical treatment of GERD.

Thus, treatment of GERD is difficult and is not always successful. At the same time, organic signs of gastrointestinal tract damage (esophagitis, erosions, ulcers, Barrett's esophagus) with GERD are easier to treat than functional disorders. A comprehensive analysis of the serotonin metabolism as a neurotransmitter, hormone and paracrine immunomodulator is a promising area of research in the field of gastroenterology, in particular the pathophysiology of GERD, which can become the basis for the development of a new strategy for correcting the gastroesophageal barrier when GERD is combined with various functional and psychosomatic disorders [20].

## Conclusions

1. An increase in serotonin levels and an improvement in quality of life indicators after laparoscopic treatment of GERD in the scope of crurorrhaphy and total fundoplication in the Short Floppy Nissen modification are observed.
2. The closest correlation between serotonin levels is determined with manifestations of anxiety, depression, and mental health, which confirms its participation in the formation of behavioral reactions in GERD, helping to improve the results of surgical treatment by improving the psychological state of patients in the postoperative period, eliminating anxiety, depression and improving quality life.
3. Increasing the level of serotonin in the postoperative period through the mechanisms of a positive effect on the tone of the lower esophageal sphincter, motility of the esophagus and stomach can contribute to a more effective achievement of anti-reflux results in the surgical treatment of GERD and the elimination of concomitant psychosomatic and functional gastrointestinal disorders.
4. The dynamics of the level of serotonin in the blood with GERD raises the question of the determining feasibility of this hormone in order to correct the tactics

of patients postoperative management to achieve a lasting positive result and improve the quality of life, which requires continued work in this direction.

#### Фінансування

Робота є частиною ініціативної науково-дослідної роботи кафедри Запорізького державного медико-фармацевтичного університету.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 04.10.2023

Після доопрацювання / Revised: 07.01.2024

Схвалено до друку / Accepted: 09.01.2024

#### Відомості про автора:

Гайдаржі Є. І., канд. мед. наук, доцент каф. госпітальної хірургії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-7211-1795

#### Information about the author:

Haidarzhi Ye. I., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Hospital Surgery, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

#### References

- Schoppmann SF, Riegler M, editors. Multidisciplinary Management of Gastroesophageal Reflux Disease. Cham: Springer International Publishing; 2021. [10.1007/978-3-030-53751-7](https://doi.org/10.1007/978-3-030-53751-7)
- Horgan S, Fuchs KH, editors. Management of Gastroesophageal Reflux Disease. Cham: Springer International Publishing; 2020. [10.1007/978-3-030-48009-7](https://doi.org/10.1007/978-3-030-48009-7)
- Elchynski AL, Cicali EJ, Ferrer Del Busto MC, Hamilton A, Chang KL, Schmidt SO, et al. Determining the potential clinical value of panel-based pharmacogenetic testing in patients with chronic pain or gastroesophageal reflux disease. *Pharmacogenomics J*. 2021;21(6):657-63. doi: [10.1038/s41397-021-00244-6](https://doi.org/10.1038/s41397-021-00244-6)
- Holcomb CN, Switzer NJ, Jalilvand A, Belle P, McNally M, Perry K. Impact of psychiatric disorders on patient satisfaction after Nissen Fundoplication. *Surg Endosc*. 2020;34(4):1829-34. doi: [10.1007/s00464-019-06949-x](https://doi.org/10.1007/s00464-019-06949-x)
- Broers C, Geeraerts A, Boecxstaens V, Van Houtte B, Geysen H, Peersman N, et al. The role of serotonin in the control of esophageal sensitivity assessed by multimodal stimulation in health. *Neurogastroenterol Motil*. 2021;33(3):e14057. doi: [10.1111/nmo.14057](https://doi.org/10.1111/nmo.14057)
- Manolakis AC, Broers C, Geysen H, Goelen N, Van Houtte B, Rommel N, et al. Effect of citalopram on esophageal motility in healthy subjects-Implications for reflux episodes, dysphagia, and globus. *Neurogastroenterol Motil*. 2019;31(8):e13632. doi: [10.1111/nmo.13632](https://doi.org/10.1111/nmo.13632)
- Serotonin ELISA (RE59121). Version 2014-11 (01). BL International GmbH; 2014 [cited 2024 Feb 1]. Available from: [https://ibl-international.com/media/mageworx/downloads/attachment/file/r/e/re59121\\_ifu\\_eu\\_en\\_serotonin\\_elisa\\_2014-11-01\\_sym9.pdf](https://ibl-international.com/media/mageworx/downloads/attachment/file/r/e/re59121_ifu_eu_en_serotonin_elisa_2014-11-01_sym9.pdf)
- Torfs SC, Maes AA, Delesalle CJ, Deprez P, Croubels SM. Comparative analysis of serotonin in equine plasma with liquid chromatography--tandem mass spectrometry and enzyme-linked immunosorbent assay. *J Vet Diagn Invest*. 2012;24(6):1035-42. doi: [10.1177/1040638712457928](https://doi.org/10.1177/1040638712457928)
- Kluge H, Bolle M, Reuter R, Werner S, Zahltan W, Prudlo J. Serotonin in platelets: comparative analyses using new enzyme immunoassay and HPLC test kits and the traditional fluorimetric procedure. *Lab J Lab Med*. 1999;23(6):360-4. doi: [10.1515/labm.1999.23.6.360](https://doi.org/10.1515/labm.1999.23.6.360)
- Allan VJ. Basic immunofluorescence. In: Protein localization by fluorescence microscopy: A Practical Approach. Oxford University Press; 2023. p. 1-26. [10.1093/oso/9780199637416.003.0001](https://doi.org/10.1093/oso/9780199637416.003.0001)
- Spitzer RL, Kroenke K, Williams JB, Löwe B. A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: the GAD-7. *Arch Intern Med*. 2006;166(10):1092-7. doi: [10.1001/archinte.166.10.1092](https://doi.org/10.1001/archinte.166.10.1092)
- Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med*. 2001;16(9):606-13. doi: [10.1046/j.1525-1497.2001.016009606.x](https://doi.org/10.1046/j.1525-1497.2001.016009606.x)
- Ware JE, Kosinski MA, Keller SD. SF-36 physical and mental health summary scales: A User's Manual. Boston, MA: The Health Institute, New England Medical Center; 1994.
- Bayer H, Müller T, Myrtek D, Sorichter S, Ziegenhagen M, Norgauer J, et al. Serotonergic receptors on human airway epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2007;36(1):85-93. doi: [10.1165/rcmb.2006-0151OC](https://doi.org/10.1165/rcmb.2006-0151OC)
- Gershon MD, Tack J. The serotonin signaling system: from basic understanding to drug development for functional GI disorders. *Gastroenterology*. 2007;132(1):397-414. doi: [10.1053/j.gastro.2006.11.002](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2006.11.002)
- Oparin AA, Balaklytska IO, Morozova OG, Oparin AG, Khomenko LO. Mechanisms of insomnia formation with gastroesophageal reflux disease, taking into account the psychosomatic status in young people. *Wiad Lek*. 2020;73(7):1365-9.
- Cheung CK, Lee YY, Chan Y, Cheong PK, Law WT, Lee SF, et al. Decreased Basal and postprandial plasma serotonin levels in patients with functional dyspepsia. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(9):1125-9. doi: [10.1016/j.cgh.2013.03.026](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.03.026)
- Gershon MD. Nerves, reflexes, and the enteric nervous system: pathogenesis of the irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol*. 2005;39(5 Suppl 3):S184-93. doi: [10.1097/01.mcg.0000156403.37240.30](https://doi.org/10.1097/01.mcg.0000156403.37240.30)
- Fadeenko GD, Gridnev AE. Gastroezofagealnaia refluksnaia bolezn: pishchevodnye i vnepishchevodnye proiavleniia i komorbidnost [Gastroesophageal reflux disease: esophageal, extraesophageal manifestations and comorbidity]. Kyiv: Biblioteka "Zdorov'e Ukrainy"; 2014. Russian.
- Fuchs KH, Musial F, Ulbricht F, Breithaupt W, Reinisch A, Babic B, et al. Foregut symptoms, somatoform tendencies, and the selection of patients for antireflux surgery. *Dis Esophagus*. 2017;30(7):1-10. doi: [10.1093/dote/dox022](https://doi.org/10.1093/dote/dox022)



# Вплив дапагліфлозину на кардіоваскулярне ремоделювання в пацієнтів із гіпертонічною хворобою II стадії та супутнім цукровим діабетом 2 типу

А. О. Богун \*

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

**Мета роботи** – порівняти результати 12-тижневого лікування хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) II стадії та супутній цукровий діабет (ЦД) 2 типу комбінацією метформіну й дапагліфлозину з монотерапією метформіном шляхом дослідження змін пружно-еластичних властивостей загальних сонних артерій (ЗагСА), ехокардіографічних показників, даних добового моніторингу АТ (ДМАТ) і лабораторних параметрів ліпідного, вуглеводного обміну.

**Матеріали і методи.** До дослідження залучили 24 пацієнтів із ГХ II стадії та ЦД 2 типу, середній вік – 60,4 року, 50 % – чоловіки. Пацієнтів до першої групи рандомізовано для приймання метформіну, другої – комбінації метформіну й дапагліфлозину. Під час залучення та через 3 місяці лікування оцінювали основні антропометричні дані, лабораторні показники ліпідного та вуглеводного обміну, дані ДМАТ, ехокардіографії та параметри локальної жорсткості ЗагСА. Виконали статистичний аналіз; вірогідність відмінностей – на рівні  $p < 0,05$ .

**Результати.** В обох групах спостереження відбулося зіставне зниження бала за шкалою SCORE 2-Diabetes, вмісту глюкози та глікованого гемоглобіну, загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів низької щільності, середнього добового систолічного артеріального тиску (САТ), навантаження САТ, добового, денного та нічного пульсового артеріального тиску, а також збільшення швидкості систолічного руху латерального фіброзного кільця мітрального клапана (S lat).

Тільки в групі метформіну й дапагліфлозину визначили зменшення питомої ваги жирової тканини, середнього добового діастолічного артеріального тиску (ДАТ), навантаження ДАТ, розміру лівого передсердя та правого шлуночка, а також зростання швидкостей руху медіального (e'med), латерального (e'lat) кільця мітрального та трикуспідального (e'tk) клапанів у період раннього діастолічного наповнення шлуночків, швидкостей систолічного руху медіального фіброзного кільця мітрального (S med) та трикуспідального (S tk) клапанів, зниження відношення E/e' сер., покращення пружно-еластичних властивостей ЗагСА.

**Висновки.** У пацієнтів із ГХ II стадії та ЦД 2 типу додавання дапагліфлозину до схеми лікування асоціювалося з кращим контролем ДАТ, поліпшенням діастолічної функції та повздовжньої скоротливості лівого шлуночка, пружно-еластичних властивостей ЗагСА.

**Ключові слова:** дапагліфлозин, інгібітори SGLT2, жорсткість судинної стінки, діастолічна дисфункція, гіпертонічна хвороба, цукровий діабет 2 типу.

**Патологія. 2024. Т. 21, № 1(60). С. 41-50**

\*E-mail: yaroshangelina@gmail.com

## Influence of dapagliflozin on cardiovascular remodeling in hypertensive patients with accompanying type 2 diabetes

A. O. Bohun

**Aim.** To compare the results of 12-week treatment of patients with stage II hypertension (HTN) with accompanying diabetes mellitus (DM) type 2 between the combination of metformin + dapagliflozin and metformin monotherapy by studying changes in the elastic properties of the common carotid arteries (CCA), echocardiographic indicators, 24-hour ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) and laboratory parameters of lipid and carbohydrate metabolism.

**Materials and methods.** 24 patients with stage II HTN with type 2 DM were involved in the study, the average age was 60.4 years, 50 % – men. Patients in the first group were randomized to receive metformin, and the second group – to receive a combination of metformin and dapagliflozin. At inclusion and after 3 months of treatment, basic anthropometric data, laboratory indicators of lipid and carbohydrate metabolism, ABPM, echocardiography, and indicators of CCA local stiffness were studied. Statistical analysis was performed, the probability of differences is at the level of  $p < 0.05$ .

**Results.** In both observation groups, there was a comparable decrease in SCORE 2-Diabetes range, glucose and glycated hemoglobin, total cholesterol, LDL cholesterol, average daily systolic blood pressure (SBP), daily SBP load, day and night pulse BP, as well as an increase in speed systolic movement of the lateral fibrous ring of the mitral valve (S lat).

Only in the metformin + dapagliflozin group a decrease in the adipose tissue level, the average daily diastolic blood pressure (DBP), the burden of DBP, the size of the left atrium and right ventricle, an increase in the movement speeds of the medial (e'med), lateral (e'lat) ring of the mitral and of the tricuspid (e'tk) valve in the period of early diastolic filling of the ventricles, velocities of systolic movement of the medial fibrous ring of the mitral (S med) and tricuspid (S tk) valves, a decrease in the ratio E/e', and an improvement in the elastic properties of general carotid arteries were observed.

**Conclusions.** In persons with HTN stage II with DM type 2 the addition of dapagliflozin to the treatment regimen was associated with better control of blood pressure, improvement of diastolic function and longitudinal contractility of the left ventricle, elastic properties of CCA.

**Keywords:** dapagliflozin, SGLT2 inhibitors, vascular stiffness, diastolic dysfunction, hypertension, type 2 diabetes.

**Pathologia. 2024;21(1):41-50**

Цукровий діабет (ЦД) 2 типу є хронічним захворюванням. Згідно з останніми даними Міжнародної діабетичної федерації (IDF), його глобальна поширеність серед 20–79-річних у 2021 році визначена на рівні 10,5 % (536,6 млн осіб) [1]. Пацієнти з діабетом мають високий ризик розвитку серцево-судинних захворювань, що є основною причиною інвалідизації та смертності [2]. За даними дослідників, в осіб із переддіабетом і діабетом ризик розвитку серцево-судинних захворювань вищий на 14 % і 68 % відповідно, ніж у хворих із нормальним глікемічним профілем, а ЦД 2 типу спричиняє прогресування атеросклерозу [3].

Поєднання гіпертонічної хвороби (ГХ) та ЦД 2 типу визначає більшість пацієнтів до групи високого або дуже високого серцево-судинного ризику, і для його зменшення необхідна активна модифікація факторів ризику: зниження артеріального тиску та ліпопротеїдів низької щільності, ретельний глікемічний контроль, захист нирок і зміна способу життя [4]. Саме тому вплив нещодавно ліцензованих протидіабетичних препаратів на серцево-судинну систему та безпека їх використання є важливим кроком на шляху корекції серцево-судинного ризику у хворих на ЦД 2 типу. Результати клінічних випробувань свідчать, що ці засоби можуть не тільки мати глікемічні властивості, але й сприяти зниженню ризику серцево-судинних захворювань. Так, препарати групи інгібіторів натрій-глюкозного котранспортера-2 (інгібітори SGLT2) у таких дослідженнях, як DAPA-HF (оцінювання впливу дапагліфлозину на частоту загострення серцевої недостатності (CH) або серцево-судинної смерті в пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю), скорочене дослідження EMPEROR (вивчення результатів застосування емплагліфлозину в пацієнтів із хронічною СН зі зниженою фракцією викиду) показано істотне зниження кількості госпіталізацій або летальних наслідків незалежно від наявності цукрового діабету [5,6]. Патолофізіологічний механізм сприятливого ефекту інгібіторів SGLT2, імовірно, не залежить від зниження рівня глюкози, а вивчення плейотропних ефектів препаратів цього класу є актуальним напрямом наступних досліджень.

Зважаючи на те, що судинна дисфункція є одним із початкових етапів атеросклеротичного процесу, а жорсткість артерій визначають як важливий біомаркер серцево-судинних захворювань і перспективний об'єкт медикаментозного втручання в окремих групах пацієнтів, зокрема у хворих на ЦД 2 типу [7], зростає науковий інтерес щодо вивчення цих параметрів. Нині недостатньо інформації щодо впливу інгібіторів SGLT-2 на локальну жорсткість сонних артерій, дослідження яких є частиною обов'язкових обстежень пацієнтів із ЦД 2 типу. Це обґрунтовує доцільність дослідження, яке здійснили.

## Мета роботи

Порівняти результати 12-тижневого лікування хворих на ГХ II стадії та супутній ЦД 2 типу комбінацією метформіну й дапагліфлозину з монотерапією метформіном шляхом дослідження змін пружно-еластичних властивостей загальних сонних артерій, ехокардіографічних показників, даних добового монітування артеріального тиску та лабораторних параметрів ліпідного, вуглеводного обміну.

## Матеріали і методи дослідження

Обстежили 24 пацієнтів із гіпертонічною хворобою II стадії, що поєднана з цукровим діабетом 2 типу. Вік хворих – від 37 до 73 років (середній вік –  $60,4 \pm 10,6$  років); 50 % чоловіків. Проспективне одноцентрове дослідження здійснили в кардіологічному відділенні КНП «Миська лікарня № 6» ЗМР (м. Запоріжжя).

Критерії залучення до дослідження – II стадія ГХ, визначена за наявністю ураження органів-мішеней, опосередкованого гіпертензією (відповідно до клінічних рекомендацій Міжнародного товариства гіпертонії (ISH) щодо менеджменту пацієнтів з артеріальною гіпертензією, 2020); діагностований ЦД 2 типу з рівнями глікованого гемоглобіну (HbA1c)  $>6,5$  %, за даними анамнезу та / або поточними лабораторними даними; наявність підписаної добровільної згоди на участь у клінічному дослідженні. Критерії виключення – відмова від участі; наявність в анамнезі вказівок на перенесений інсульт, інфаркт, онкологічні захворювання; симптоматична артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця; тяжка коморбідна патологія, що супроводжується органом недостатністю; тяжка клапанна патологія, фібриляція передсердь; вагітність.

Після первинного скринінгу всім пацієнтам, які залучені до дослідження, відкорегована антигіпертензивна (перевагу віддавали комбінації периндоприлу та індапаміду) та гіполіпемічна (аторвастатин або розувастатин) терапія. Хворих першої групи рандомізували для прийомання метформіну, другої – комбінації метформіну й дапагліфлозину. На початку дослідження та через 12 тижнів спостереження в кожного учасника фіксували скарги й анамнез, здійснювали фізичне обстеження, біохімічний аналіз крові, добове монітування артеріального тиску, виконували ехокардіографію та ультразвукове дослідження сонних артерій.

Оцінювали 10-річний ризик серцево-судинної події за шкалою SCORE 2-Diabetes (застосовуючи офіційний додаток ESC); обраховували індекс маси тіла (ІМТ) за формулою:  $IMT = \text{вага (кг)} / \text{зріст}^2 \text{ (см)}$ ; вимірювали обвід талії; визначали відсоток жирової тканини з використанням монітора ключових параметрів тіла Omron BF 212. Серед лабораторних показників вивчали вміст глюкози (ммоль/л), глікованого гемоглобіну (HbA1c), загального холестерину (ЗХ, ммоль/л), ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ, ммоль/л), ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ, ммоль/л), тригліцеридів (ТГ, ммоль/л), креатиніну (ммоль/л); оцінювали швидкість клубочкової фільтрації за формулою EPI (ШКФ), мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>.

Добове монітування тиску здійснили за допомогою пристрою АВМР 50 (Наесо), вивчали такі показники: середній добовий систолічний артеріальний тиск (сер. САТ) та діастолічний АТ (сер. ДАТ), mmHg; відсоток навантаження систолічним (САТ load) та діастолічним (ДАТ load) АТ; стандартне відхилення значень систолічного (SD Sys) та діастолічного (SD Dia) АТ, mmHg; пульсовий тиск (ПТ) вдень і вночі, mmHg; ЧСС вдень і вночі.

Ехокардіографію (ЕхоКГ) та дослідження сонних артерій здійснили на апараті Esaote MyLab Eight (Італія). ЕхоКГ виконали відповідно до практичних

рекомендацій Асоціації серцево-судинних хірургів України та Українського товариства кардіологів (2020), рекомендацій із кількісного ехокардіографічного оцінювання порожнин серця у дорослих Американського товариства ехокардіографії та Європейської асоціації серцево-судинної візуалізації (EACVI/ASE, 2015). Аналізували такі показники: поперечний розмір лівого передсердя (ЛП), індекс об'єму лівого передсердя (юЛП), товщину міжшлуночкової перетинки (МШП) та задньої стінки лівого шлуночка (ЗС ЛШ), індекс кінцево-діастолічного об'єму ЛШ (іКДО), індекс маси міокарда лівого шлуночка (іММ ЛШ; обчислили за формулою, що рекомендована Американським товариством ехокардіографії, ASE), відносно товщину стінки (ВТС), фракцію викиду ЛШ (ФВ ЛШ), діаметр виносного тракту правого шлуночка (RVOT), базальний розмір правого шлуночка (ПШ), діаметр нижньої порожнистої вени (НПВ). Оцінювали також показники тканинного доплера:  $e'_{med}$  – ранню діастолічну швидкість медіальної частини фіброзного кільця мітрального клапана (ФК МК);  $e'_{lat}$  – ранню діастолічну швидкість латеральної частини ФК МК;  $e'_{tk}$  – ранню діастолічну швидкість латеральної частини ФК тристулкового клапана (ТК);  $S_{med}$  – пікову систолічну швидкість медіальної частини ФК МК;  $S_{lat}$  – пікову систолічну швидкість латеральної частини ФК МК;  $S_{tk}$  – пікову систолічну швидкість латеральної частини ФК МК;  $E/e'_{сер.}$  – відношення ранньої швидкості мітрального току до  $e'$  середнього; сист. тиск у ЛА – систолічний тиск у легеневій артерії; дані щодо клапанних дисфункцій.

Сонні артерії досліджували лінійним датчиком, використовуючи технології RF-QIMT, RF-QAS за загальноприйнятими правилами, відповідно до консенсусного документа від 2012 року, Mannheim Carotid Intima-Media Thickness and Plaque Consensus (2004–2006–2011). Товщину комплексу інтима-медіа (КІМ) і показники жорсткості вимірювали в дистальному відділі загальної сонної артерії (ЗагСА) недалеко від місця біфуркації, відступивши принаймні 5 мм від неї, на дальній стінці в ділянці, що вільна від атеросклеротичних бляшок. За допомогою технології RF-QAS визначили параметри жорсткості загальної сонної артерії, виміряні в тій самій ділянці, де розраховували QIMT: діаметр артерії в діастолу (D, мм), розтяжність ( $\Delta D$ ), коефіцієнт розтяжності (DC, 1/кПа), коефіцієнт податливості (CC, мм<sup>2</sup>/кПа), індекс жорсткості  $\alpha$  (безрозмірний), індекс жорсткості  $\beta$  (безрозмірний), локальна швидкість пульсової хвилі (PWV, м/с), тиск аугментації (AP, mmHg), індекс аугментації (Aix).

Клінічне дослідження здійснили відповідно до морально-етичних норм біоетики, згідно з правилами ICH/GCP, Конвенції Ради Європи з прав людини і біомедицини (1997), чинного законодавства України.

Статистичний аналіз виконано за допомогою програми Statistica for Windows 13.0 (StatSoft Inc., США; ліцензія № JPZ8041382130ARCN10-J). Для визначення методу аналізу кількісні показники перевірили на нормальність розподілу, використавши критерій Шапіро–Вілка. Кількісні параметри наведено як середнє арифметичне (M) та стандартне відхилення (SD) для даних із нормальним розподілом; як медіана та 95 % міжквартильний діапазон (Me (5 %; 95 %)) – для даних

із розподілом, що відрізнявся від нормального. Якісні показники наведено як абсолютні частоти (n (%)). Різницю кількісних показників у групах дослідження визначали методом непараметричної статистики для даних із розподілом, що відрізнявся від нормального, використовуючи критерій Mann–Whitney U test; для даних із нормальним розподілом, – застосовуючи t-критерій Стьюдента. Для порівняння якісних показників використали критерій хі-квадрат Пірсона. Під час зіставлення двох залежних груп (до та після лікування) застосували парний t-критерій або критерій знакового рангу Вілкоксона залежно від розподілу даних. Відмінності вважали статистично значущими при значеннях  $p < 0,05$ .

## Результати

Обстежили 24 пацієнтів із ГХ і супутнім ЦД 2 типу в анамнезі, які до часу залучення до дослідження не отримували дапагліфлозин. Пацієнти одержували антигіпертензивну, ліпідознижувальну, гіпоглікемічну терапію, але терапевтичної мети не досягнуто. Тому схему лікування модифікували: для антигіпертензивної терапії перевагу віддавали комбінації периндоприлу й індапаміду (приймання інгібіторів АТФ 75 % vs 50 % у групах метформіну vs метформіну й дапагліфлозину,  $p = 0,206$ ; сартанів – 25 % vs 50 %,  $p = 0,206$ ; антагоністів Ca – 66,7 % vs 75,0 %,  $p = 0,655$ ; діуретиків – 91,7 % vs 75,0 %,  $p = 0,272$ ; бета-блокаторів – 41,7 % vs 75,0 %,  $p = 0,098$ , відповідно), для статинотерапії – аторвастатину / розувастатину (100,0 % vs 83,3 % у групах приймання метформіну vs метформіну й дапагліфлозину відповідно,  $p = 0,139$ ); достовірних відмінностей між групами за класами препаратів не було. Хворим першої групи як гіпоглікемічну терапію залишили метформін, а хворим другої групи до метформіну додано 10 мг дапагліфлозину на добу.

Групи хворих на час залучення до дослідження зіставні за більшістю параметрів, що аналізували: за віком (група метформіну –  $62,6 \pm 10,7$  року, група метформіну й дапагліфлозину –  $58,2 \pm 10,5$  року,  $p = 0,874$ ), всіма антропометричними, ехокардіографічними показниками, а також даними, за якими оцінюють пружно-еластичні властивості загальних сонних артерій. З-поміж лабораторних показників достовірні відмінності визначили лише за ШКФ – хворі, які отримували метформін і дапагліфлозин, мали вищий середній показник ( $70 (65; 83)$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> vs  $58 (51; 68)$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>,  $p = 0,018$ ). Показники добового моніторування АТ (ДМАТ) також зіставні, але в групі метформіну й дапагліфлозину визначили достовірно вищу варіабельність діастолічного артеріального тиску ( $13 \pm 3$  mmHg vs  $11 \pm 2$  mmHg), ніж у хворих із групи метформіну (вихідні дані наведено в таблиці 1).

Через 12 тижнів усі пацієнти пройшли повторне обстеження, результати наведено в таблиці 1. Надалі аналізували статистичну значущість різниці показників до та після лікування окремо в кожній групі, а також зіставляли групи.

В обох групах встановили статистично значуще покращення таких показників: зниження бала за SCORE 2-Diabetes (-13,1 % у групі метформіну, -19,8 % у групі

Таблиця 1. Показники до та через 12 тижнів лікування хворих на гіпертонічну хворобу II стадії в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу

Показник, одиниці вимірювання	Група метформіну		р	Група метформін + дапагіфлосин		р
	до	через 12 тижнів		до	через 12 тижнів	
Бал SCORE 2-Diabetes	36,9 ± 10,9	31,9 ± 10,0	0,028	31,4 ± 15,9	25,2 ± 12,3	0,005
Маса тіла, кг	99,0 ± 19,7	98,1 ± 18,1	0,284	101,6 ± 24,0	99,6 ± 26,1	0,255
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	34,9 ± 6,3	34,6 ± 5,5	0,367	33,6 ± 6,7	32,9 ± 7,2	0,233
Обвід талії, см	107,4 ± 11,0	106,6 ± 10,3	0,044	108,0 ± 13,5	105,4 ± 15,1	0,136
Жирова тканина, %	41,2 ± 7,8	40,5 ± 7,3	0,115	39,8 ± 11,1	37,7 ± 10,0	0,032
<b>Лабораторні показники</b>						
Глюкоза, ммоль/л	9,64 ± 3,28	7,33 ± 1,63	0,040	10,31 ± 3,12	8,41 ± 1,32	0,033
НьА1с, %	8,23 ± 1,83	6,73 ± 0,90	0,003	7,61 ± 1,63	6,53 ± 0,62	0,026
ЗХ, ммоль/л	6,52 ± 1,64	5,38 ± 1,46	0,003	6,26 ± 2,18	5,19 ± 1,46	0,012
ЛПНЩ, ммоль/л	3,82 ± 1,37	3,17 ± 1,02	0,009	3,64 ± 1,71	2,83 ± 1,12	0,022
ЛПВЩ, ммоль/л	1,45 (1,12; 1,81)	1,50 (1,16; 1,89)	0,051	1,48 (1,38; 2,09)	1,53 (1,33; 2,03)	0,285*
ТГ, ммоль/л	2,22 ± 1,16	1,92 ± 1,18	0,058	2,16 ± 0,91	1,82 ± 0,92	0,159
Креатинін, ммоль/л	0,106 ± 0,022	0,100 ± 0,024	0,203	0,091 ± 0,020	0,087 ± 0,024	0,460
ШКФ, мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>	58 (51; 68)	60 (52; 74)	0,179	70 (65; 83)	76 (66; 87)	1,000*
<b>Дані ДМАТ</b>						
Сер. САТ, mmHg	137 ± 15	128 ± 9	0,016	141 ± 18	125 ± 6	0,002
Сер. ДАТ, mmHg	78 ± 7	75 ± 7	0,183	79 ± 6	74 ± 6	0,039
САТ load, %	55 ± 31	37 ± 24	0,027	62 ± 32	22 ± 16	<0,001
ДАТ load, %	23 ± 14	20 ± 21	0,498	34 ± 20	18 ± 17	0,048
SD Sys, mmHg	13,4 ± 3,0	13,0 ± 3,0	0,687	16,0 ± 5,1	12,1 ± 3,0	0,009
SD Dia, mmHg	11,0 ± 2,1	10,5 ± 2,1	0,828	13,1 ± 3,0	10,1 ± 2,0	0,002
ПТ день, mmHg	59 ± 12	52 ± 8	0,041	60 ± 15	51 ± 7	0,028
ПТ ніч, mmHg	60 ± 14	53 ± 10	0,049	68 ± 23	50 ± 9	0,016
ЧСС день, уд./хв	74 (68; 84)	68 (66; 76)	0,168	75 (67; 80)	73 (68; 79)	1,000*
ЧСС ніч, уд./хв	63 (61; 74)	65 (62; 69)	0,929	65 (60; 70)	65 (60; 70)	0,791*
<b>Основні ехокардіографічні показники</b>						
ЛП, см	4,23 ± 0,57	4,30 ± 0,51	0,546	4,21 ± 0,53	3,95 ± 0,3	0,013
іоЛП, мл/м <sup>2</sup>	34,5 ± 8,0	35,0 ± 11,2	0,884	32,6 ± 7,0	29,9 ± 7,1	0,068
КДР, см	5,13 ± 0,52	4,93 ± 0,69	0,101	5,10 ± 0,58	4,94 ± 0,56	0,129
іКДО, мл/м <sup>2</sup>	57,9 ± 8,8	59,0 ± 13,1	0,701	61,7 ± 14,8	59,4 ± 11,8	0,407
КСР, см	3,47 ± 0,52	3,15 ± 0,66	0,052	3,39 ± 0,72	3,27 ± 0,63	0,401
ФВ, %	60,8 ± 6,5	62,3 ± 6,3	0,081	59,9 ± 6,5	63,0 ± 4,9	0,150
МШП, см	1,17 ± 0,16	1,15 ± 0,14	0,233	1,11 ± 0,21	1,09 ± 0,16	0,435
ЗС ЛШ, см	1,07 ± 0,16	1,04 ± 0,15	0,078	1,00 ± 0,13	0,96 ± 0,12	0,145
іММ ЛШ, г/м <sup>2</sup>	126,9 ± 24,5	115,9 ± 28,7	0,064	109,7 ± 37,1	104,8 ± 26,8	0,319
RVOT, см	2,54 ± 0,62	2,59 ± 0,47	0,733	2,59 ± 0,67	2,28 ± 0,69	0,038
ПШ, см	3,70 ± 0,46	3,72 ± 0,38	0,819	3,59 ± 0,52	3,23 ± 0,52	0,035
НПВ, см	18,02 ± 3,04	17,93 ± 2,68	0,929	20,24 ± 3,18	16,89 ± 5,70	0,056
Сист. тиск ЛА, mmHg	23,0 ± 4,9	24,0 ± 5,8	0,646	23,2 ± 7,2	20,4 ± 6,5	0,258
e' med, см/с	7,08 ± 1,98	7,75 ± 1,42	0,314	8,83 ± 3,33	10,08 ± 2,64	0,040
e' lat, см/с	8,00 (6,34; 8,67)	8,00 (7,27; 9,73)	0,262	8,00 (6,67; 10,16)	8,00 (7,84; 11,16)	0,028*
e' тк, см/с	10,00 ± 2,13	11,25 ± 2,99	0,202	11,00 ± 3,59	12,50 ± 2,47	0,046
S med, см/с	8,5 (7,49; 10,39)	10,00 (8,30; 12,37)	0,153	8,00 (7,33; 11,00)	11,00 (9,22; 13,28)	0,049*
S lat, см/с	7,5 (6,71; 8,46)	9,50 (8,48; 11,18)	<b>0,003</b>	7,5 (6,64; 9,53)	9,00 (7,79; 10,87)	0,028*
S тк, см/с	15,67 ± 3,52	16,08 ± 3,80	0,764	14,08 ± 2,64	16,58 ± 3,00	0,030
E/Ea сер.	6,24 (5,40; 9,01)	5,94 (5,12; 7,21)	0,388	5,29 (4,74; 7,68)	5,0 (4,58; 5,82)	0,026*
<b>Основні показники жорсткості та товщини КІМ ЗагСА</b>						
QІМТ зліва, μm	750 ± 167	728 ± 114	0,588	688 ± 134	673 ± 76	0,595
QІМТ справа, μm	752 ± 134	774 ± 207	0,545	641 ± 131	619 ± 81	0,622
ΔD, μm	266 ± 69	296 ± 78	0,151	298 ± 113	336 ± 115	0,159
D, мм	8,39 ± 0,99	8,30 ± 1,04	0,297	8,08 ± 0,82	7,97 ± 0,86	0,420
DC, 1/кПа	0,010 (0,009; 0,014)	0,010 (0,009; 0,014)	1,000	0,010 (0,009; 0,017)	0,015 (0,012; 0,022)	0,067
СС, мм <sup>2</sup> /кПа	0,61 (0,48; 0,74)	0,61 (0,53; 0,79)	0,182	0,71 (0,49; 0,94)	0,79 (0,60; 1,02)	0,012*
α, безрозмірний	6,48 (5,83; 8,74)	6,68 (5,39; 7,36)	0,131	5,44 (3,70; 10,64)	4,66 (3,35; 8,06)	0,015*
β, безрозмірний	13,18 (11,87; 17,70)	13,65 (10,98; 14,96)	0,155	11,05 (7,57; 21,56)	9,55 (6,89; 16,35)	0,015*
PWV, м/с	9,38 (8,68; 10,46)	8,92 (8,19; 9,89)	0,155	8,13 (6,99; 11,82)	7,79 (6,72; 9,73)	0,012*
AP, mmHg	1,35 (0,39; 3,31)	3,70 (1,55; 7,05)	0,179	1,65 (-0,11; 7,35)	2,10 (0,40; 5,86)	0,646*
Aix, %	1,88 (-1,19; 8,31)	2,96 (-1,42; 8,95)	1,000	3,44 (0,64; 10,11)	2,18 (0,62; 5,97)	0,721*

Значення р для даних із нормальним розподілом обрахували з використанням парного t-критерію, із розподілом, що відрізнявся від нормального, – критерію знакового рангу Вілкоксона (\*); для порівняння якісних критеріїв застосували критерій хі-квадрат Пірсона.

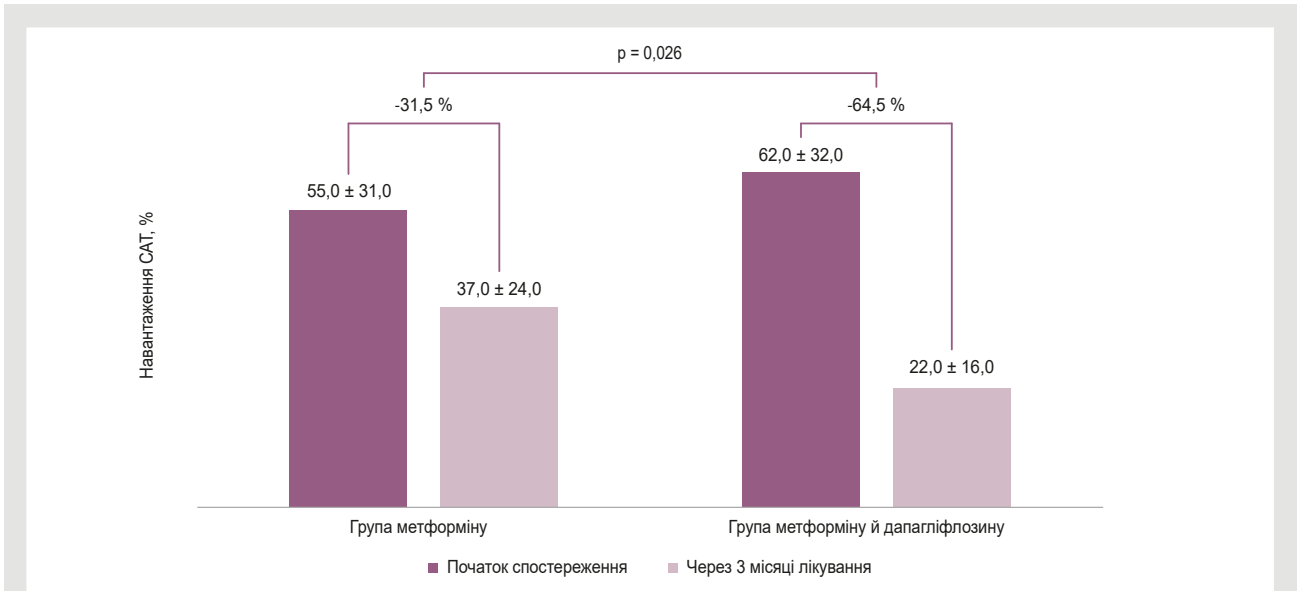


Рис. 1. Різниця навантаження систолічним артеріальним тиском між групами приймання метформіну / метформіну й дапагліфозину до та після лікування.

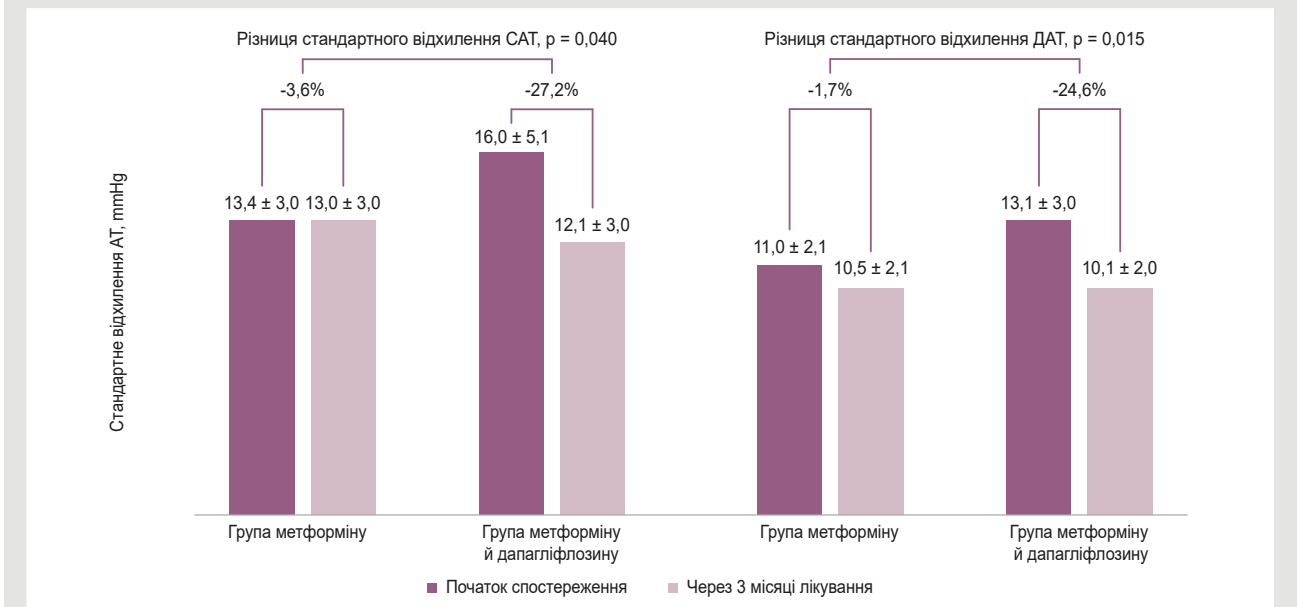


Рис. 2. Різниця стандартного відхилення систолічного та діастолічного артеріального тиску між групами приймання метформіну / метформіну й дапагліфозину до та після лікування.

метформіну й дапагліфозину), рівнів глюкози (-20,9 % та -18,4 % відповідно за групами) та глікованого гемоглобіну (-13,3 % та -14,6 % відповідно), ЗХ (-15,5 % та -17,2 % відповідно) та ЛПНЩ (-14,7 % та -21,1 % відповідно). У групі метформіну встановили незначне (-0,8 %), але вірогідне зниження об'єму талії ( $p = 0,044$ ); у групі метформіну й дапагліфозину ця тенденція (-2,4 %) не досягла рівня статистичної значущості, але визначили достовірне зменшення відсотка жирової тканини (на 5,2 %,  $p = 0,032$ ) (табл. 1). Порівнявши групу метформіну й групу метформіну та дапагліфозину за різницею абсолютних значень до та після лікування, достовірних відмінностей антропометричних показників не зафіксували.

Серед показників ДМАТ в обох групах визначили зниження рівня середнього систолічного АТ (-6,1 %

у групі метформіну, -11,8 % у групі метформіну й дапагліфозину), навантаження САТ (-31,5 % та -64,5 % відповідно за групами), пульсового тиску вдень (-11,3 % та -15,7 % відповідно) та вночі (-12,6 % та -26,6 % відповідно). З-поміж показників ДМАТ у групі метформіну й дапагліфозину, на відміну від групи метформіну, визначили значуще зниження середнього ДАТ на (6,8 %), навантаження ДАТ (на 48,4 %), показників варіабельності АТ, зокрема стандартного відхилення САТ (на 27,2 %) і ДАТ (на 24,6 %) (табл. 1). Абсолютні зміни (вихідний рівень / дані через 12 тижнів лікування) в групі метформіну, групі метформіну й дапагліфозину показників (у бік нормалізації) ДМАТ, рівня навантаження САТ (рис. 1), стандартного відхилення САТ і ДАТ (рис. 2) досягли

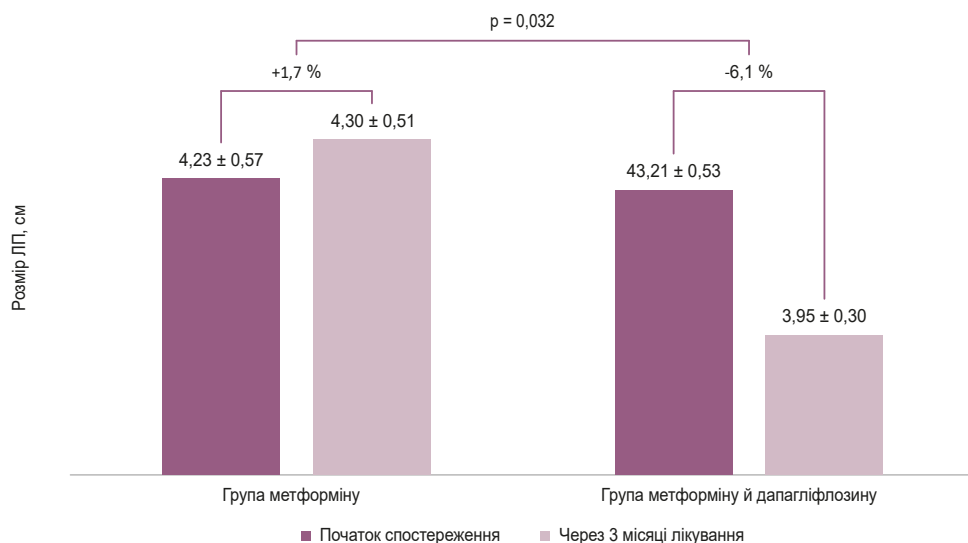


Рис. 3. Різниця за розмірами лівого передсердя між групами приймання метформіну / метформіну й дапагліфозину до та після лікування.

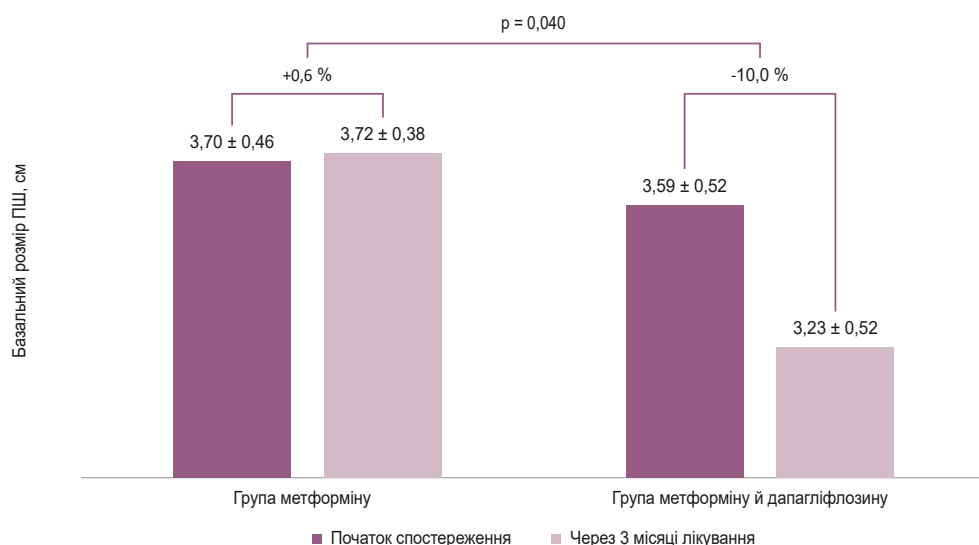


Рис. 4. Різниця за базальним розміром правого шлуночка між групами приймання метформіну / метформіну й дапагліфозину до та після лікування.

рівня статистичної значущості ( $p = 0,026$ ,  $p = 0,040$ ,  $p = 0,015$  відповідно).

В обох групах спостерігали достовірно значуще зростання ехокардіографічного параметра систолічного зміщення латерального ФК МК S lat (+29,7 % у групі метформіну, +15,5 % у групі метформіну й дапагліфозину). Проте лише в групі метформіну й дапагліфозину встановили статистично значущі позитивні зміни таких ехокардіографічних параметрів, як зниження поперечного розміру ЛП (на 6,1 %), RVOT (на 11,8 %), базального розміру ПШ (на 10,0 %), збільшення швидкостей за тканинним доплером:  $e'_{med}$  (на 12,3 %),  $e'_{lat}$  (на 12,9 %),  $e'_{tk}$  (на 12,9 %), S med (на 21,8 %), S tk (на 17,8 %), – а також зниження E/Ea ser. (на 16,2 %) (табл. 1). Порівнявши групу метформіну із групою метформіну й дапагліфозину за різницею

абсолютних значень ехокардіографічних параметрів до та після лікування, достовірно відмінності зафіксовано для розміру ЛП (рис. 3) та базального розміру ПШ (рис. 4) ( $p = 0,032$ ,  $p = 0,040$  відповідно). Не виявили статистично значущих відмінностей між групами дослідження за різницею товщин стінок, морфометричними показниками, ФВ ЛШ через 12 тижнів лікування.

Зміни основних показників жорсткості ЗагСА визначили лише в групі метформіну й дапагліфозину: підвищився коефіцієнт податливості CC (на 13,3 %), знизився індекс жорсткості  $\alpha$  (на 20,5 %), індекс жорсткості  $\beta$  (на 20,2 %), PWV (на 12,5 %) (табл. 1). Втім, за результатами порівняння груп метформіну та метформіну й дапагліфозину за різницею абсолютних значень до та після лікування, відмінності не досягли рівня статистичної значущості.

## Обговорення

Дапагліфлозин – селективний інгібітор натрій-глюкозного котранспортера-2 (SGLT2), призначений для лікування ЦД 2 типу, а також серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду та хронічної хвороби нирок. Встановлено, що дапагліфлозин і в монотерапії, і як додаткова терапія сприяє кращому глікемічному контролю, що пов'язаний зі зниженням маси тіла й артеріального тиску у багатьох пацієнтів [8]. В аналізі шести рандомізованих контрольованих досліджень за участю 2033 пацієнтів (із вихідним рівнем HbA1c між 7,46 % і 8,35 %) дапагліфлозин у дозі 10 мг/добу протягом 12–24 тижнів був пов'язаний із середнім зниженням HbA1c на -0,65 % (95 % ДІ від -0,81 до -0,49) і зменшенням маси тіла на -1,64 кг (95 % ДІ від -1,95 до -1,33) порівняно з плацебо [9]. Хоча в нашому дослідженні не було даних щодо зниження маси тіла та ІМТ у жодній із груп, у разі приймання комбінації метформіну й дапагліфлозину спостерігали достовірне зменшення питомої маси жирової тканини (на 5,2 %,  $p = 0,032$ ).

У науковій літературі наведено суперечливі дані щодо впливу інгібіторів SGLT2 на метаболізм ліпідів. У нашому дослідженні виявлено лише тенденцію до більш суттєвого зниження ЗХ та ЛПНЩ у групі метформіну й дапагліфлозину, ніж у групі метформіну, відмінності не досягли рівня статистичної значущості. Втім, окремі дослідники повідомляли про гіполіпемічні ефекти інгібіторів SGLT2 [10].

Показано, що дапагліфлозин сприяє помірному зниженню АТ у пацієнтів із ЦД 2 типу (незалежно від початкового рівня АТ) і з ризиком розвитку ортостатичних реакцій, подібно до плацебо [11]. Ми одержали аналогічні дані, адже в групі метформіну й дапагліфлозину (на відміну від групи метформіну) визначили кращий контроль показників ДМАТ: зниження середнього ДАТ, навантаження ДАТ, показників варіабельності АТ. Зазначимо, що зниження САТ, ПТ досягнуто в обох групах, адже всі пацієнти одержували зіставну антигіпертензивну терапію. Цей ефект можна пояснити зменшенням об'єму крові, що циркулює, завдяки діуретичним і натрійуретичним властивостям інгібіторів SGLT2, які не залежать від рівня ШКФ.

Відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів і Європейської асоціації з вивчення діабету, діабетичну кардіоміопатію визначають як серцеву дисфункцію, що характеризується аномальними структурними, функціональними та метаболічними змінами в міокарді, які виникають без значущих коронарних, клапанних або гіпертонічних захворювань в осіб із діабетом [12]. На ранніх стадіях діабетична кардіоміопатія зазвичай має безсимптомний перебіг, характеризується субклінічними структурними та функціональними аномаліями, включаючи гіпертрофію лівого шлуночка та діастолічну дисфункцію ЛШ (знижена податливість ЛШ, фіброз міокарда та підвищена жорсткість), а систолічна функція порушується на пізніх стадіях захворювання [13, 14].

Відомо, що профіль наповнення ЛШ за типом «порушення релаксації» можна трактувати як норму в пацієнтів старшої вікової групи. Втім, останні дані свідчать, що в осіб без діабету основні показники

діастолічної функції (E/A, e', час уповільнення E-хвилі та IVRT) дійсно пов'язані лише з віком, а в пацієнтів із ЦД 2 типу та збереженою ФВ вони незалежно від віку пов'язані з показниками глобального поздовжнього стрейну та дисперсією ЛШ, які є більш чутливими та ранніми маркерами порушення повздовжньої систолічної функції, ніж ФВ [15].

Прогресування діастолічної дисфункції є фактором ризику СН і передбачає підвищення смертності незалежно від ФВ ЛШ [16]. Зауважимо, що і гіпертрофія ЛШ, і діастолічна дисфункція ЛШ притаманні також ремоделюванню серця при гіпертонічній хворобі, однак мають інші особливості патофізіології та клінічного перебігу. Тому при коморбідній патології кардіопротективний ефект гіпоглікемічних препаратів має особливе значення.

Останні дослідження показали потенційну користь інгібіторів SGLT-2 при СН. Так, дапагліфлозин знижує ризик госпіталізації через СН і серцево-судинну смерть у пацієнтів із СН зі зниженою [5] та помірно зниженою, збереженою ФВ [17]. Здійснили низку досліджень для виявлення механізмів цього позитивного впливу. Встановили, що інгібітори SGLT2 можуть пригнічувати серцевий фіброз і полегшувати діастолічну дисфункцію [18, 19]. У результаті вивчення молекулярних механізмів встановили, що ці ефекти дапагліфлозину досягаються шляхом впливу на сигналізацію регульованої глюкокортикоїдами кінази 1 (SGK1), а також зменшення кількості макрофагів і запальних білків [20].

У нашому дослідженні навіть при відносно короткому періоді спостереження (12 тижнів) визначили істотне покращення показників діастолічної функції в групі метформіну й дапагліфлозину: збільшення швидкостей за тканинним доплером (e' med – на 12,3 %; e' lat – на 12,9 %; e' tk – на 12,9 %), зниження E\A<sub>сер.</sub> (на 16,2 %), зниження поперечного розміру ЛП (на 6,1 %). Крім того, статистично значущим виявився вплив на ПШ – зафіксували зниження RVOT (на 11,8 %), базального розміру ПШ (на 10,0 %). Хоча не визначили вірогідного збільшення ФВ ЛШ, у групі метформіну й дапагліфлозину спостерігали достовірне покращення інших показників систолічної функції ЛШ (збільшення S med на 21,8 %, S lat на 15,5 %) та правого шлуночка (S tk на 17,8 %). Ці дані збігаються з результатами дослідження H. Tanaka et al. [21], які встановили: дапагліфлозин асоціюється з покращенням поздовжньої функції міокарда ЛШ, а також наступним поліпшенням діастолічної функції ЛШ у хворих на ЦД 2 типу зі стабільною СН. Song X. et al. повідомляли про збільшення глобального поздовжнього стрейну (GLS) та зниження товщини епікардіального жиру через 6 місяців після додавання дапагліфлозину до схеми лікування [22]. Інші дослідники встановили, що інгібітори SGLT2 мають сприятливіший вплив на діастолічну функцію ЛШ у пацієнтів із ЦД 2 типу і стабільною СН, ніж інші методи лікування, особливо у хворих із супутньою дисліпідемією [23]. І наше, і названі дослідження відбулися за участю пацієнтів зі збереженою ФВ, але використання дапагліфлозину у групі пацієнтів із ФВ <40 % призводило до статистично значущого

збільшення ФВ [24]. Це дає підстави припускати, що інгібітори SGLT2 мають більш значущі клінічні ефекти у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу, що ускладнений СН зі зниженою ФВ.

Важливим показником є маса міокарда лівого шлуночка як один із ключових параметрів для оцінювання патологічного ремоделювання ЛШ, що може передбачити ризик серцево-судинних подій. Крім того, цей показник можна використовувати для оцінювання ефективності лікування. У нашому дослідженні ні в групі метформіну, ні в групі метформіну й дапагліфлозину не встановили значущого зменшення товщини стінок ЛШ або iMM ЛШ, попри досягнення цільового рівня АТ. Ці дані можуть бути зумовлені невеликою тривалістю спостереження, разом із тим, вони збігаються з результатами інших досліджень, де пацієнтам виконували ехокардіографію [24]. Втім, у клінічному дослідженні EMPA-HEART CardiLink-6 у пацієнтів із діабетом 2 типу та ішемічною хворобою серця, які отримували лікування емпагліфлозином впродовж шести місяців, згідно з даними МРТ серця, виявили клінічно значуще зниження iMM ЛШ [25]. Це можна пояснити більшою тривалістю експозиції та чутливістю цього методу дослідження.

Незважаючи на те, що причинно-наслідковий зв'язок між підвищеною жорсткістю артерій, гіпертензією та діабетом є складним (адже більшість факторів ризику спільні), результати досліджень доводять: підвищена артеріальна жорсткість може потенціювати розвиток діастолічної дисфункції серця [26,27]. Так, Європейським товариством кардіологів (ESC) запропоновано вимірювання PWV, якщо воно доступне, для виявлення субклінічного ураження органів-мішеней у пацієнтів із гіпертензією [28]. Крім того, з'являється все більше доказів щодо ролі жорсткості артерій як прогностичного маркера у пацієнтів із ЦД 2 типу [29]. Показано, що цукровий діабет 2 типу сильно і позитивно корелює з прогресуючою жорсткістю центральних, а не периферичних артерій після коригування інших факторів ризику, зворотних чи ні. Останнє твердження суперечить відповідному впливу віку та САТ щодо і центральних, і периферичних артерій [30]. Щодо контролю глікемії, то показано позитивний зв'язок між рівнями глікованого гемоглобіну та жорсткістю артерій незалежно від наявності інших серцево-судинних факторів ризику. Втім, короткостроковий достатній контроль глікемії, як відомо, істотно не впливає на жорсткість артерій [31].

У результаті дослідження патофізіологічних механізмів на експериментальних моделях показано: інгібування SGLT2 знижує утворення кінцевих продуктів глікації, окиснювальний стрес та запальну відповідь у судинній стінці [32,33]. Проте на клінічному рівні інформація щодо впливу інгібіторів SGLT2 на жорсткість артерій досить обмежена. Так, для емпагліфлозину у пацієнтів із ЦД 1 типу доведено значне покращення показників жорсткості артерій порівняно з метформіном, а ендотеліальна функція була однаково покращена в обох групах лікування [34]. Автори припускають, що інгібітори SGLT2 мають специфічну здатність зменшувати жорсткість артерій, і це може доповнювати дані щодо їхньої кардіо- та ангіопротек-

торної дії. У проспективному обсерваційному дослідженні за участю 32 пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу [35], які отримували дапагліфлозин 10 мг/добу впродовж 12 місяців, зафіксували істотне зниження артеріальної жорсткості незалежно від змін рівня глюкози в крові, урикемії, АТ або маси тіла. Подібно до цього, в іншому дослідженні за участю 140 пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу та ожирінням шестимісячне лікування дапагліфлозином призвело до статистично значущого зменшення жорсткості артеріальних судин, пов'язаного зі зменшенням маси тіла та вісцерального жиру, співвідношення об'єму талії та стегон, резистентності до інсуліну [36].

Результати нашого дослідження збігаються з наведеними даними щодо позитивного впливу комбінації метформіну й дапагліфлозину, зокрема за показниками жорсткості ЗагСА. Так, зафіксували підвищення коефіцієнта податливості СС (на 13,3 %), зниження індексу жорсткості  $\alpha$  (на 20,5 %), індексу жорсткості  $\beta$  (на 20,2 %), зниження PWV (на 12,5 %) навіть за доволі короткий проміжок часу (12 тижнів спостереження).

## Висновки

1. У пацієнтів із гіпертонічною хворобою II стадії та супутнім цукровим діабетом 2 типу і в групі лікування метформіном, і в групі метформіну й дапагліфлозину під впливом 12-тижневого лікування відбулося зіставне зниження бала за шкалою SCORE 2-Diabetes, вмісту глюкози та глікованого гемоглобіну, загального холестерину, холестерину ЛПНЩ, середнього добового САТ, навантаження САТ, добового, денного та нічного ПАТ, а також визначили зростання швидкості систолічного руху латерального фіброзного кільця мітрального клапана (S lat).

2. Додавання дапагліфлозину до терапії метформіном сприяло додатковому вірогідному зменшенню через 12 тижнів лікування питомої маси жирової тканини, середнього добового ДАТ, навантаження ДАТ, розміру лівого передсердя та правого шлуночка, зростанню швидкостей руху медіального (e' med), латерального (e' lat) кільця мітрального та трикуспідального (e' tk) клапанів у період раннього діастолічного наповнення шлуночків, швидкостей систолічного руху медіального фіброзного кільця мітрального (S med) та трикуспідального (S tk) клапанів без суттєвого підвищення ФВ обох шлуночків, зниженню відношення E/e' сер., та покращенню пружно-еластичних властивостей загальних сонних артерій.

**Перспективи подальших досліджень.** Доцільним вважаємо дослідження за участю більшої кількості пацієнтів, хворих із проявами серцевої недостатності, а також вивчення віддалених ефектів лікування.

## Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР Запорізького державного медичного університету «Діагностика, лікування та прогнозування перебігу гіпертонічної хвороби на тлі факторів додаткового кардіо-васкулярного ризику (надмірна вага, дисліпопротеїнемія, субклінічний гіпотиреоз, порушення мозкового кровообігу)», держреєстрація № 0117U006959 (2017–2021).



**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 15.02.2024

Після доопрацювання / Revised: 28.02.2024

Схвалено до друку / Accepted: 12.03.2024

### Відомості про автора:

Богун А. О., очна аспірантка каф. пропедевтики внутрішньої медицини, променевої діагностики та променевої терапії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0009-0001-6998-1551

### Information about the author:

Bohun A. O., MD, Postgraduate student of the Department of Propaeudetics of Internal Medicine, Radiation Diagnostics and Radiation Therapy, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

### References

- Sun H, Saedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022;183:109119. doi: [10.1016/j.diabres.2021.109119](https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109119)
- Kaze AD, Santhanam P, Musani SK, Ahima R, Echouffo-Tcheugui JB. Metabolic Dyslipidemia and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus: Findings From the Look AHEAD Study. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(7):e016947. doi: [10.1161/JAHA.120.016947](https://doi.org/10.1161/JAHA.120.016947)
- Wang Q, Gan Z, Gao Q, Wang M, Zhan B. The associations of risk of cardiovascular disease with development stages of diabetes in Chinese population: findings from a retrospective cohort study in QuZhou city. *BMC Endocr Disord.* 2024;24(1):18. doi: [10.1186/s12902-024-01544-1](https://doi.org/10.1186/s12902-024-01544-1)
- Kelsey MD, Nelson AJ, Green JB, Granger CB, Peterson ED, McGuire DK, et al. Guidelines for Cardiovascular Risk Reduction in Patients With Type 2 Diabetes: JACC Guideline Comparison. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79(18):1849-57. doi: [10.1016/j.jacc.2022.02.046](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.02.046)
- McMurray JJ, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019;381(21):1995-2008. doi: [10.1056/NEJMoa1911303](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911303)
- Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1413-24. doi: [10.1056/NEJMoa2022190](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022190)
- Patoulias D, Papadopoulos C, Stavropoulos K, Zografou I, Doumas M, Karagiannis A. Prognostic value of arterial stiffness measurements in cardiovascular disease, diabetes, and its complications: The potential role of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2020;22(4):562-71. doi: [10.1111/jch.13831](https://doi.org/10.1111/jch.13831)
- González-Clemente JM, García-Castillo M, Gorgojo-Martínez JJ, Jiménez A, Llorente I, Matute E, et al. Beyond the Glycaemic Control of Dapagliflozin: Impact on Arterial Stiffness and Macroangiopathy. *Diabetes Ther.* 2022;13(7):1281-98. doi: [10.1007/s13300-022-01280-6](https://doi.org/10.1007/s13300-022-01280-6)
- Feng M, Lv H, Xu X, Wang J, Lyu W, Fu S. Efficacy and safety of dapagliflozin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(30):e16575. doi: [10.1097/MD.00000000000016575](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000016575)
- Calapkulu M, Cander S, Gul OO, Ersoy C. Lipid profile in type 2 diabetic patients with new dapagliflozin treatment; actual clinical experience data of six months retrospective lipid profile from single center. *Diabetes Metab Syndr.* 2019;13(2):1031-4. doi: [10.1016/j.dsx.2019.01.016](https://doi.org/10.1016/j.dsx.2019.01.016)
- Sjöström CD, Johansson P, Ptaszynska A, List J, Johnsson E. Dapagliflozin lowers blood pressure in hypertensive and non-hypertensive patients with type 2 diabetes. *Diab Vasc Dis Res.* 2015;12(5):352-8. doi: [10.1177/1479164115585298](https://doi.org/10.1177/1479164115585298)
- Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J.* 2020;41(2):255-323. doi: [10.1093/eurheartj/ehz486](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486)
- Nikolajević Starčević J, Janić M, Šabović M. Molecular Mechanisms Responsible for Diastolic Dysfunction in Diabetes Mellitus Patients. *Int J Mol Sci.* 2019;20(5):1197. doi: [10.3390/ijms20051197](https://doi.org/10.3390/ijms20051197)
- Nair N. Epidemiology and pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction. *Rev Cardiovasc Med.* 2020;21(4):531-540. doi: [10.31083/j.rcm.2020.04.154](https://doi.org/10.31083/j.rcm.2020.04.154)
- Mochizuki Y, Tanaka H, Matsumoto K, Sano H, Shimoura H, Ooka J, et al. Impact of left ventricular longitudinal functional mechanics on the progression of diastolic function in diabetes mellitus. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2017;33(12):1905-14. doi: [10.1007/s10554-017-1198-8](https://doi.org/10.1007/s10554-017-1198-8)
- Machino-Ohtsuka T, Seo Y, Ishizu T, Hamada-Harimura Y, Yamamoto M, Sato K, et al. Clinical utility of the 2016 ASE/EACVI recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function in the stratification of post-discharge prognosis in patients with acute heart failure. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2019;20(10):1129-37. doi: [10.1093/ehjci/jez082](https://doi.org/10.1093/ehjci/jez082)
- Solomon SD, McMurray JJ, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2022;387(12):1089-98. doi: [10.1056/NEJMoa2206286](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206286)
- Santos-Gallego CG, Requena-Ibanez JA, San Antonio R, Garcia-Ropero A, Ishikawa K, Watanabe S, et al. Empagliflozin Ameliorates Diastolic Dysfunction and Left Ventricular Fibrosis/Stiffness in Nondiabetic Heart Failure: A Multimodality Study. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2021;14(2):393-407. doi: [10.1016/j.jcmg.2020.07.042](https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.07.042)
- Kang S, Verma S, Hassanabad AF, Teng G, Belke DD, Dundas JA, et al. Direct Effects of Empagliflozin on Extracellular Matrix Remodelling in Human Cardiac Myofibroblasts: Novel Translational Clues to Explain EMPA-REG OUTCOME Results. *Can J Cardiol.* 2020;36(4):543-53. doi: [10.1016/j.cjca.2019.08.033](https://doi.org/10.1016/j.cjca.2019.08.033)
- Lee SG, Kim D, Lee JJ, Lee HJ, Moon RK, Lee YJ, et al. Dapagliflozin attenuates diabetes-induced diastolic dysfunction and cardiac fibrosis by regulating SGK1 signaling. *BMC Med.* 2022;20(1):309. doi: [10.1186/s12916-022-02485-z](https://doi.org/10.1186/s12916-022-02485-z)
- Tanaka H, Soga F, Tatsumi K, Mochizuki Y, Sano H, Toki H, et al. Positive effect of dapagliflozin on left ventricular longitudinal function for type 2 diabetic mellitus patients with chronic heart failure. *Cardiovasc Diabetol.* 2020;19(1):6. doi: [10.1186/s12933-019-0985-z](https://doi.org/10.1186/s12933-019-0985-z)
- Cinti F, Leccisotti L, Sorice GP, Capece U, D'Amario D, Lorusso M, et al. Dapagliflozin treatment is associated with a reduction of epicardial adipose tissue thickness and epicardial glucose uptake in human type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2023;22(1):349. doi: [10.1186/s12933-023-02091-0](https://doi.org/10.1186/s12933-023-02091-0)
- Soga F, Tanaka H, Tatsumi K, Mochizuki Y, Sano H, Toki H, et al. Impact of Dapagliflozin on the Left Ventricular Diastolic Function in Diabetic Patients with Heart Failure Complicating Cardiovascular Risk Factors. *Intern Med.* 2021;60(15):2367-74. doi: [10.2169/intermalmedicine.6127-20](https://doi.org/10.2169/intermalmedicine.6127-20)
- Fu Q, Zhou L, Fan Y, Liu F, Fan Y, Zhang X, et al. Effect of SGLT-2 inhibitor, dapagliflozin, on left ventricular remodeling in patients with type 2 diabetes and HFREF. *BMC Cardiovasc Disord.* 2023;23(1):544. doi: [10.1186/s12872-023-03591-3](https://doi.org/10.1186/s12872-023-03591-3)
- Verma S, Mazer CD, Yan AT, Mason T, Garg V, Teoh H, et al. Effect of Empagliflozin on Left Ventricular Mass in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Coronary Artery Disease: The EMPA-HEART CardioLink-6 Randomized Clinical Trial. *Circulation.* 2019;140(21):1693-702. doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042375](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042375)
- Baradaran H, Gupta A. Carotid Artery Stiffness: Imaging Techniques and Impact on Cerebrovascular Disease. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:852173. doi: [10.3389/fcvm.2022.852173](https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.852173)
- Chow B, Rabkin SW. The relationship between arterial stiffness and heart failure with preserved ejection fraction: a systemic meta-analysis. *Heart Fail Rev.* 2015;20(3):291-303. doi: [10.1007/s10741-015-9471-1](https://doi.org/10.1007/s10741-015-9471-1)
- Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2018;36(10):1953-2041. doi: [10.1097/HJH.0000000000001940](https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001940)
- Patoulias D, Papadopoulos C, Stavropoulos K, Zografou I, Doumas M, Karagiannis A. Prognostic value of arterial stiffness measurements in cardiovascular disease, diabetes, and its complications: The potential role of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2020;22(4):562-71. doi: [10.1111/jch.13831](https://doi.org/10.1111/jch.13831)
- Kimoto E, Shoji T, Shinohara K, Inaba M, Okuno Y, Miki T, et al. Preferential stiffening of central over peripheral arteries in type 2 diabetes. *Diabetes.* 2003;52(2):448-52. doi: [10.2337/diabetes.52.2.448](https://doi.org/10.2337/diabetes.52.2.448)
- Chang S, Kim J, Sohn T, Son H, Lee J. Effects of glucose control on arterial stiffness in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: An observational study. *J Int Med Res.* 2018;46(1):284-92. doi: [10.1177/0300060517722697](https://doi.org/10.1177/0300060517722697)
- Oelze M, Kröller-Schön S, Welschof P, Jansen T, Hausding M, Mikhed Y, et al. The sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor empagliflozin improves diabetes-induced vascular dysfunction in the streptozotocin diabetes rat model by interfering with oxidative stress and glucotoxicity. *PLoS One.* 2014;9(11):e112394. doi: [10.1371/journal.pone.0112394](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0112394)

33. Shin SJ, Chung S, Kim SJ, Lee EM, Yoo YH, Kim JW, et al. Effect of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitor, Dapagliflozin, on Renal Renin-Angiotensin System in an Animal Model of Type 2 Diabetes. *PLoS One*. 2016;11(11):e0165703. doi: [10.1371/journal.pone.0165703](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0165703)
34. Lunder M, Janić M, Japelj M, Juretič A, Janež A, Šabovič M. Empagliflozin on top of metformin treatment improves arterial function in patients with type 1 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):153. doi: [10.1186/s12933-018-0797-6](https://doi.org/10.1186/s12933-018-0797-6)
35. Hidalgo Santiago JC, Maraver Delgado J, Cayón Blanco M, López Saez JB, Gómez-Fernández P. Effect of dapagliflozin on arterial stiffness in patients with type 2 diabetes mellitus. *Med Clin (Barc)*. 2020;154(5):171-4. English, Spanish. doi: [10.1016/j.medcli.2019.05.028](https://doi.org/10.1016/j.medcli.2019.05.028)
36. Hong JY, Park KY, Kim JD, Hwang WM, Lim DM. Effects of 6 Months of Dapagliflozin Treatment on Metabolic Profile and Endothelial Cell Dysfunction for Obese Type 2 Diabetes Mellitus Patients without Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *J Obes Metab Syndr*. 2020;29(3):215-21. doi: [10.7570/jomes20040](https://doi.org/10.7570/jomes20040)

# Проліферативна активність і гормональний статус атипової гіперплазії та ендометріодних аденокарцином ендометрія: імуногістохімічне дослідження

П. В. Савченко<sup>1</sup>\*, В. С. Д., І. С. Шпонька<sup>1</sup> A, E, F, П. О. Гриценко<sup>1</sup> E, D, F, О. А. Савченко<sup>1</sup> B, D, E

Дніпровський державний медичний університет, Україна

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

Атипова гіперплазія ендометрія – передраковий стан для ендометріодної аденокарциноми ендометрія, що є найбільшою групою серед зл�якісних новоутворень тіла матки. За даними канцер-реєстру, смертність, спричинена цією патологією, посіла третє місце в 2021 році. Ця онкопатологія не має специфічних клінічних проявів, ускладнюючи діагностику на ранніх етапах процесу. Саме це зумовлює необхідність дослідження гістологічних та імуногістохімічних критеріїв для верифікації діагнозу.

**Мета роботи** – удосконалити диференційно-діагностичні морфологічні й імуногістохімічні критерії діагностики атипової гіперплазії та ендометріодних аденокарцином ендометрія, використовуючи новітні міжнародні класифікаційні дані.

**Матеріали і методи.** Здійснили ретроспективний аналіз 76 зразків післяопераційного матеріалу жінок (за період з 2020 до 2022 року) з діагнозом ендометріодна аденокарцинома ендометрія (61 випадок) та гіперплазія ендометрія з атипією (15 випадків). Вивчали гістологічні та імуногістохімічні особливості, здійснили статистичне опрацювання результатів.

**Результати.** Захворюваність на ендометріодну аденокарциному ендометрія та атипову гіперплазію ендометрія припадає на передменопаузальний і менопаузальний періоди. Рівень експресії маркера Ki-67 прямо пропорційний ступеню зл�якісності пухлини ( $p < 0,05$ ). Естрогенові рецептори зменшуються зі збільшенням ступеня зл�якісності пухлини. Прогестеронові рецептори однаково наявні в ендометріодних аденокарциномах та атиповій гіперплазії ендометрія ( $p < 0,05$ ).

**Висновки.** Обґрунтовано необхідність використання маркера Ki-67 та визначення гормонального статусу в ендометріодних аденокарциномах ендометрія та атиповій гіперплазії ендометрія.

**Ключові слова:** ендометріодні аденокарциноми ендометрія, атипова гіперплазія ендометрія, гормональний статус, Ki-67.

**Патологія. 2024. Т. 21, № 1(60). С. 51-56**

\*E-mail: [pollina.savchenko@gmail.com](mailto:pollina.savchenko@gmail.com)

## Proliferation activity and hormonal status of atypical hyperplasia and endometrioid adenocarcinoma of the endometrium

P. V. Savchenko, I. S. Shponka, P. O. Hrytsenko, O. A. Savchenko

Atypical hyperplasia of the endometrium is a precancerous condition for endometrioid adenocarcinoma of the endometrium, which is the largest group among malignant neoplasms of the uterine body, according to the Cancer Registry, the mortality rate from which took the 3<sup>rd</sup> place in 2021. The absence of specific clinical manifestations complicates diagnostics at the early stages of the process, which necessitates the study of histological and immunohistochemical criteria to verify the diagnosis.

**The aim of the study.** To improve the differential diagnostic morphological and immunohistochemical criteria for the diagnosis of atypical hyperplasia and endometrioid adenocarcinoma of the endometrium, using the latest international classification data.

**Materials and methods.** Retrospective analysis of 76 cases of postoperative material of women for the period from 2020 to 2022 with a diagnosis of "endometrioid adenocarcinoma of the endometrium" – 61 cases and "endometrial hyperplasia with atypia" – 15 included an assessment of histological, immunohistochemical features, followed by statistical processing of the obtained results.

**Results.** The incidence of endometrioid adenocarcinoma of the endometrium and atypical endometrial hyperplasia occurs in the premenopausal and menopausal periods. The expression level of the Ki-67 marker is directly proportional to the degree of tumor malignancy ( $p < 0.05$ ). Estrogen receptors decrease as the degree of tumor malignancy increases. Progesterone receptors are equally present in endometrioid adenocarcinomas and atypical endometrial hyperplasia ( $p < 0.05$ ).

**Conclusions.** The necessity of using the Ki-67 marker and determining the hormonal status in endometrioid adenocarcinomas of the endometrium and atypical hyperplasia of the endometrium is argued.

**Keywords:** endometrioid adenocarcinoma, endometrial carcinoma, atypical endometrial hyperplasia, hormonal status, Ki-67.

**Pathologia. 2024;21(1):51-56**

Рак ендометрія (РЕ) – основна гінекологічна аденокарцинома, що виникає внаслідок безперервної проліферації ендометрія внаслідок стимуляції естрогеном без протидії. РЕ виникає здебільшого в жінок у постменопаузі перших трьох років. У всьому світі РЕ є шостим за частотою діагностики видом раку у жінок, найвищі показники поширеності – в розвинених країнах Північної Америки, а також Північної та Східної Європи. За даними канцер-реєстру України, у 2021 році захворюваність на зл�якісні новоутворення тіла матки в Україні посіла третє місце [1]. Велика частка зл�якісних новоутворень тіла матки припадає на ендометріодні аденокарциноми ендометрія (ЕндАЕ) [2,3].

них країнах Північної Америки, а також Північної та Східної Європи. За даними канцер-реєстру України, у 2021 році захворюваність на зл�якісні новоутворення тіла матки в Україні посіла третє місце [1]. Велика частка зл�якісних новоутворень тіла матки припадає на ендометріодні аденокарциноми ендометрія (ЕндАЕ) [2,3].

Таблиця 1. Панель первинних антитіл

Первинні антитіла	Клон	Розведення	Локалізація реакції
Ki-67	клон sp6	RTU	Мембрана та цитоплазма
ER	клон sp1	RTU	Мембрана та цитоплазма
PGR	клон YR85	1:200	Мембрана та цитоплазма

Встановлено, що ендометріодний рак ендометрія є найбільш поширеним гістологічним підтипом аденокарциноми ендометрія. Солідний ріст (особливо  $\geq 8\%$ ) виявився незалежним прогностичним фактором виживання у пацієнтів із ранньою стадією [4].

Розрізняють 2 типи PE: тип 1 зазвичай високо- або помірнодиференційований, а тип 2 часто низькодиференційований, із високим ступенем злоякісності та агресивною клінічною поведінкою [5].

Крім клінічних і патологічних характеристик, ендокринні маркери, як-от естроген (ER) і прогестерон (PGR), є прогностичними маркерами для ЕндАЕ, враховуючи їхню безпосередню участь у нормальній регуляції та підтримці здоров'я ендометрія. Якщо менструальний цикл має регулярний перебіг, слизова оболонка матки зазнає впливу пари стероїдних гормонів – естрогену та прогестерону. Кожен із них чинить протилежну дію на залозистий епітелій ендометрія [6, 7]. Так, естроген має мітогенний ефект, що стимулює проліферацію епітелію ендометрія через ER-рецептори. Залишений без протидії естроген може призвести до швидкого початку гіперплазії ендометрія, а отже розвитку неатипової гіперплазії ендометрія (ГЕ), що надалі може трансформуватися в ЕндАЕ. Прогестерон діє як антагоніст естрогену, знижуючи його експресію, пригнічуючи активний поділ клітин і сприяючи диференціації клітин через PGR-рецептори [7, 8, 9].

ГЕ – найпоширеніша патологія тіла матки в жінок репродуктивного віку, яку виявляють за нерівномірною неінвазивною проліферацією ендометріальних залоз із порушенням залозисто-стромального співвідношення порівняно з проліферативним ендометрієм (з його функціональними і морфологічними змінами) [10]. Розрізняють просту (або неатипову) та атипову ГЕ. Атипову гіперплазію ендометрія треба відрізнити від високодиференційованої ендометріодної аденокарциноми ендометрія.

Відмінність високодиференційованих ЕндАЕ від атипової гіперплазії ендометрія ґрунтується на наявності стромальної інвазії, що вирізняється втратою проміжної строми. Атипова ГЕ за гістологічною будовою складається зі зкупчених агрегатів змінених трубчастих чи розгалужених залоз, цитологічно відмінних від фонового структурного та цитологічного патерну [11]. У ділянці атипової ГЕ залози переважають над строною, що призводить до редукції стромального об'єму. Крім того, експресія маркерів до ER- і PGR-рецепторів може передбачати типи гіперплазії зі злоякісним прогресуванням.

Оскільки не виявлено клінічно специфічних ознак, процес встановлення діагнозу атипової ГЕ чи ЕндАЕ на ранніх стадіях ускладнений. Під час досліджень виявлено недостатню чутливість амбулаторного взяття зразків ендометрія для діагностики передракового та

злоякісного процесу. Проблеми з чутливістю пов'язані передусім із невдачею взяття зразка аномального ендометрія [12].

## Мета роботи

Удосконалити диференційно-діагностичні морфологічні й імуногістохімічні критерії діагностики атипової гіперплазії та ендометріодних аденокарцином ендометрія, використовуючи новітні міжнародні класифікаційні дані.

## Матеріали і методи дослідження

Здійснили ретроспективний аналіз 76 зразків післяопераційного матеріалу жінок, що були передані до морфологічного відділу діагностичного центру ООО «Аптеки медичної академії» м. Дніпра за період з 2020 до 2022 року, для остаточної верифікації діагнозу за допомогою імуногістохімічного (ІГХ) методу. Встановили такі діагнози: ендометріодна аденокарцинома ендометрія – 61 випадок, гіперплазія ендометрія з атипією – 15 випадків. Проаналізували морфологічні (гістологічні й імуногістохімічні) характеристики злоякісних новоутворень ендометрія відповідно до V видання класифікації новоутворень жіночої репродуктивної системи (ВООЗ, 2020 р.).

Розподіл досліджених зразків ЕндАЕ: по 20 випадків (по 32,8 %) – високо- та помірнодиференційовані, 21 (34,4 %) випадок – низькодиференційовані ендометріодні аденокарциноми.

Вік пацієнток із діагнозом ЕндАЕ становив від 30 до 85 років, середній вік –  $57,18 \pm 13,70$  року, медіана – 57 років. Діапазон віку жінок з діагнозом ГЕ з атипією – від 46 до 74 років, середнє значення –  $53,20 \pm 7,85$  року, медіана – 51 рік.

Для ІГХ-дослідження використали формалін-фіксовані і парафін-залиті зразки післяопераційного матеріалу. ІГХ-дослідження здійснили відповідно до протоколів компанії Thermo Scientific (TS, США). У зрізах завтовшки 4 мкм за допомогою системи візуалізації Lab Vision Quanto (TS, США) та DAB Quanto Chromogen (TS, США) виявляли антигени та фіксовані на них білкові ланцюги.

Первинна діагностична ІГХ-панель включала антитіла до рецепторів естрогену, прогестерону та індексу проліферації Ki-67. Титр антитіл визначали індивідуально для кожного маркера, використовуючи спеціальний розчин Antibody diluent (TS, США). У таблиці 1 наведено характеристики антитіл.

Реакції оцінювали напівкількісним методом у не менш ніж 10 полях зору. Як позитивну реакцію визначали наявність коричневого забарвлення у понад 10 % пухлинних клітин із вираженою та помірно вираженою специфічною реакцією для кожного маркера. Діагноз

визначали два досвідчені морфологи незалежно один від одного, під час роботи керувалися сучасними класифікаціями ВООЗ [2].

Результати дослідження статистично опрацювали в програмі Statistica (ліцензія № AGAR909 E415822FA).

## Результати

У дослідженні розрізняли 3 групи ендометриодних аденокарцином ендометрія за ступенем злоякісності: високо-, помірно- та низькодиференційовані. Експресія маркера Ki-67 в ендометриодних високодиференційованих аденокарциномах становила від 12 % до 38 % з медіаною 26,0 [19,0; 28,0] %; у помірнодиференційованих – від 21 % до 53 %, медіана дорівнювала 28,0 [27,0; 33,2] %; у низькодиференційованих – від 26 % до 71 %, медіана становила 38,0 [36,0; 43,0] % (рис. 1, 2). Медіана рівня експресії Ki-67 у всіх ендометриодних пухлинах становила 29 [26,0; 37,0] %.

Аналіз за методом Краскела–Волліса показав, що рівні Ki-67 не є однаковими ( $p < 0,001$ ) для різних ступенів диференціації пухлин.

При множинних порівняннях за допомогою методу Манна–Вітні з поправкою Бонферроні виявилось, що рівні Ki-67 для кожного ступеня статистично значущо відрізняються:  $p_{\text{(низький/помірний)}} < 0,001$ ;  $p_{\text{(помірний/високий)}} = 0,037$ ;  $p_{\text{(високий/низький)}} < 0,001$ .

Виявили ранговий кореляційний зв'язок між ступенем диференціації пухлини і рівнем Ki-67 ( $r_s$  (95 % ДІ) = -0,68 (-0,79; -0,51),  $p < 0,001$ ).

Щодо рівня експресії рецепторів естрогену та прогестерону, то виявили, що експресія маркерів до гормональних рецепторів неоднорідна. Для розрахунків взяли 4 варіанти реакції: позитивна реакція «+++», позитивна реакція «++», позитивна реакція «+» та негативна реакція «-». Так, позитивна реакція «+++» до рецепторів ER не виявлена в жодному випадку низькодиференційованих ЕндАЕ, негативну реакцію «-» до рецепторів ER не визначили у жодному випадку високодиференційованих ЕндАЕ. Позитивну реакцію «+++» визначили для 55 % ( $n = 11$ ) високодиференційованих ЕндАЕ та 30 % ( $n = 6$ ) помірнодиференційованих ЕндАЕ. Позитивна реакція «++» превалювала серед високодиференційованих ЕндАЕ – 25 % ( $n = 5$ ) випадків. Найбільшу кількість випадків позитивної реакції «+» та негативної реакції до рецепторів ER становили низькодиференційовані ЕндАЕ – 52,4 % ( $n = 11$ ) та 38,1 % ( $n = 8$ ) відповідно ( $p < 0,05$ ) (рис. 3).

Негативну («-») реакцію до прогестеронових рецепторів зафіксовано в 100 % ( $n = 21$ ) випадків низькодиференційованих ЕндАЕ та у 70 % ( $n = 14$ ) випадків помірнодиференційованих ЕндАЕ. Позитивну реакцію «+++» до прогестеронових рецепторів виявили у 50 % ( $n = 10$ ) випадків високодиференційованих ЕндАЕ та лише у 5 % ( $n = 1$ ) випадків помірнодиференційованих ЕндАЕ ( $p < 0,05$ ) (рис. 4).

Щодо атипової гіперплазії ендометрія, то визначили тенденцію до зменшення кількості випадків негативних реакцій до ER-рецепторів. Зокрема, випадки з позитивною «+++» реакцією до ER-рецепторів становили 47 % ( $n = 7$ ), а негативна реакція

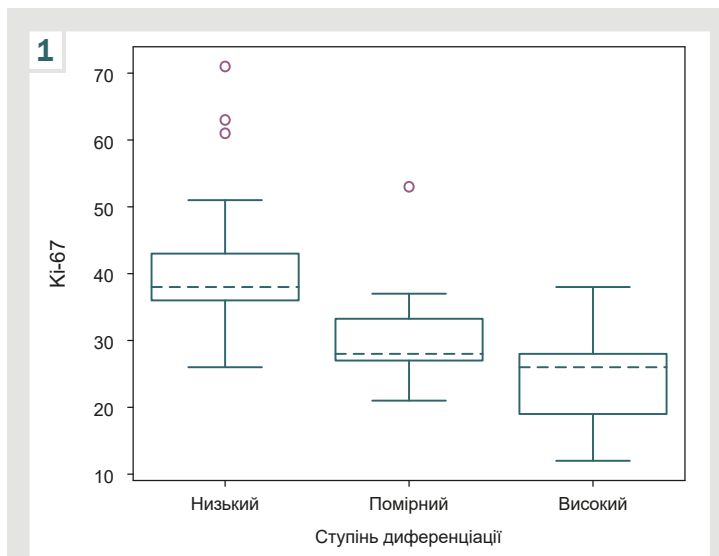


Рис. 1. Середні рівні Ki-67 залежно від ступеня диференціації пухлини (візуалізація за допомогою боксплотів, медіану позначено пунктиром, викиди – кружечками).

зафіксована лише у 7 % ( $n = 1$ ) випадків. Для атипової гіперплазії ендометрія характерний відносно рівномірний розподіл реакцій до PGR-рецепторів ( $p < 0,05$ ) (рис. 5).

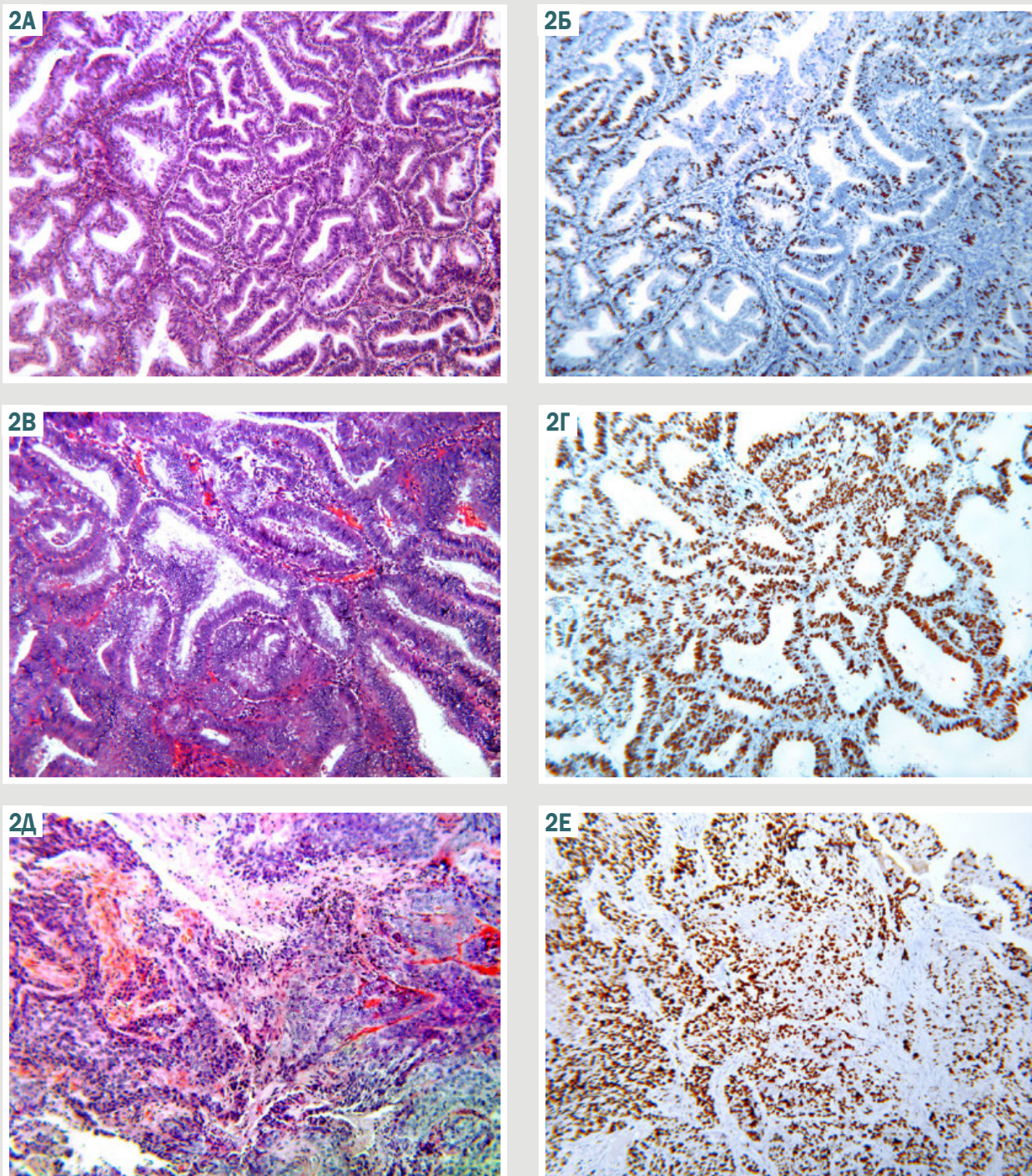
## Обговорення

Аденокарциноми – один із найпоширеніших видів раку в жінок; їх визначають як гормонозалежні пухлини.

Вік пацієнок із діагнозом ЕндАЕ, післяопераційний матеріал яких вивчали, варіював від репродуктивного до постменопаузального (медіана віку пацієнок з ЕндАЕ – 57 років, з ГЕ – 51 рік). Ці дані збігаються з результатами дослідження P. Chatzipantelis et al., де середній вік пацієнок із гіперплазією ендометрія становив 57 років [8].

Імуногістохімічна панель маркерів ER, PGR і Ki-67 має значення під час оцінювання зразків PE. Результати дослідження можуть бути корисними під час спостереження за пацієнтами та для надання прогностичної інформації щодо розвитку пухлини [13].

Передусім привертає увагу залежність між ступенем диференціювання ЕндАЕ та рівнем експресії Ki-67: чим вищий рівень злоякісності, тим вищий рівень експресії маркера Ki-67. Так, у низькодиференційованих ЕндАЕ визначено найвищі значення експресії маркера ( $p < 0,05$ ). У дослідженні I. Drosas et al. встановлено: рівень експресії Ki-67 для всієї аналізованої групи мав середнє значення 30,0  $\pm$  17,4. Щодо розподілу в групах пухлин, то середні значення Ki-67 (індекс проліферації) становили 15,9  $\pm$  5,3 для високодиференційованих ЕндАЕ, 43,7  $\pm$  12,1 – для помірнодиференційованих, 48,1  $\pm$  13,3 – для низькодиференційованих ЕндАЕ [6]. Ці дані збігаються з результатами, що встановлені під час нашого дослідження. У роботі Amanu Salama et al. також показано, що підвищена експресія Ki-67 свідчить про вищу мітотичну активність і більшу проліферацію пухлинних клітин [14].



**Рис 2.** Високодиференційована ендометріюдна аденокарцинома. **А:** забарвлення гематоксиліном та еозином, зб.  $\times 200$ ; **Б:** експресія Ki-67, зб.  $\times 200$ . Помірнодиференційована ендометріюдна аденокарцинома; **В:** забарвлення гематоксиліном та еозином, зб.  $\times 200$ ; **Г:** експресія Ki-67, зб.  $\times 200$ . Низькодиференційована ендометріюдна аденокарцинома. **Д:** забарвлення гематоксиліном та еозином, зб.  $\times 200$ ; **Е:** експресія Ki-67, зб.  $\times 200$ .

Враховуючи високу чутливість ендометрія до стероїдних гормонів і значний вплив гормонів на модуляцію його росту, вважають, що класифікація молекулярної пухлини на основі рецепторного статусу відіграє важливу прогностичну роль під час лікування PE. Показано, що наявність стероїдних рецепторів ER і PGR пов'язана зі сприятливими наслідками. У дослідженні C. Wang et al. підтвержено,

що експресія ER корелювала зі стадією FIGO та інвазією шийки матки, а експресія PGR була пов'язана з гістологічним типом. Згідно з результатами імуногістохімічного аналізу, здійсненого C. Wang et al., загальна позитивна експресія ER і PGR становила 59,8 % та 75,0 % відповідно [9].

Це свідчить про можливість визначення кореляції експресії до рецепторів ER та PGR з підтипом 1 чи 2.

3

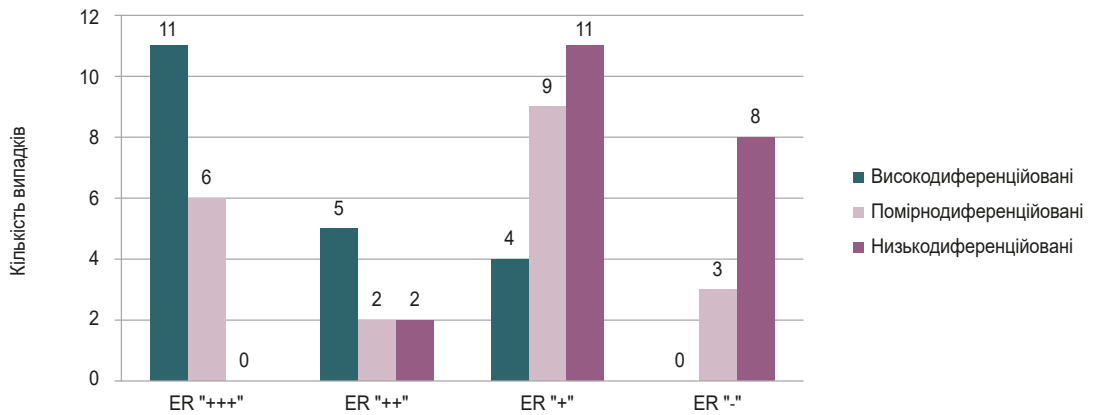


Рис. 3. Експресія до рецепторів ER в ендометріодних аденокарциномах.

4

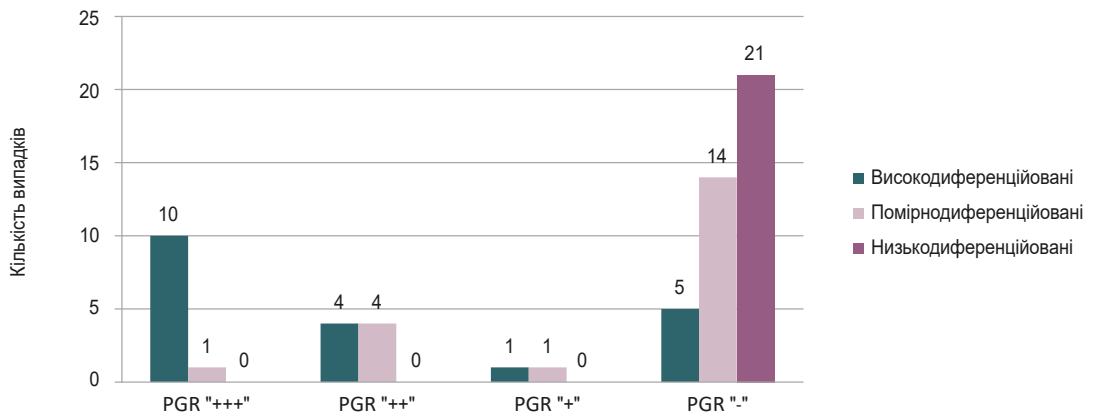


Рис. 4. Експресія до рецепторів PGR в ендометріодних аденокарциномах.

5

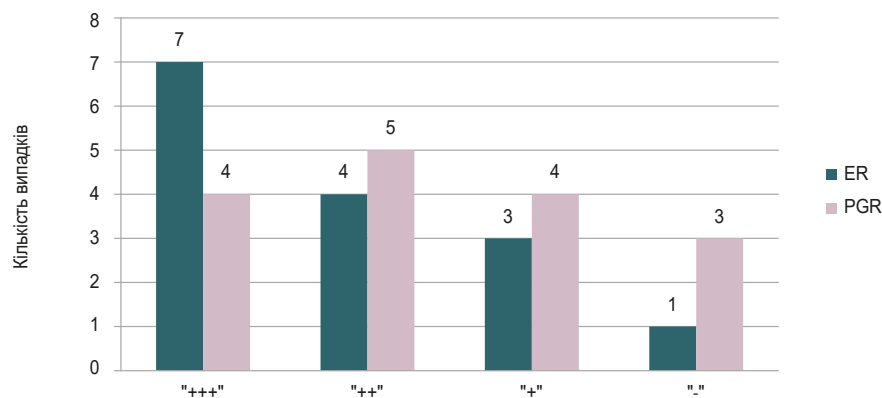


Рис. 5. Розподіл реакцій до ER- та PGR-рецепторів в атиповій гіперплазії ендометрія.

Щодо гормонального статусу ЕндАЕ й атипової гіперплазії ендометрія, виявлено залежність між збільшенням естрогенових рецепторів та зниженням ступеня злоякісності ЕндАЕ. Найбільшу кількість позитивних реакцій «+++» зафіксовано у високодиференційованих ЕндАЕ.

Серед атипових ГЕ були випадки з позитивною реакцією до рецепторів ER і навіть негативною реакцією,

що може свідчити про потенційну трансформацію у ЕндАЕ, оскільки зі втратою естрогенових рецепторів знижується рівень диференціації утворення. Результати дослідження P. Chatzipantelis et al. відрізняються щодо кількості атипових ГЕ із наявністю гормональних рецепторів. Автори визначили, що естроген і прогестерон були високо ідентифіковані в стромальних клітинах гіперплазії (80 % випадків) і в аденокарциномі

(40 % випадків) [8]. При зменшенні естрогенових і прогестеронових рецепторів у ЕндАЕ зафіксовано збільшення злжасного потенціалу пухлини. Такий самий висновок зробили J. Guan et al. [15].

Проаналізувавши результати досліджень, рекомендуємо використовувати ER і PGR для діагностики гіперплазії (типової та атипової), а також ендометріодної аденокарциноми.

## Висновки

1. Вік жінок із діагнозом ЕндАЕ припадає на менопаузальний період, а жінки, які мають діаноз атипова GE, часто передменопаузального та менопаузального віку.

2. Виявили обернено пропорційний зв'язок між підвищенням ступеня диференціювання пухлини та зниженням рівня індексу проліферації Ki-67 ( $r_s$  (95 % ДІ) = -0,68 (-0,79; -0,51),  $p < 0,001$ ). У низькодиференційованих ендометріодних аденокарциномах експресія Ki-67 найвища порівняно з іншими групами.

3. Рівень експресії до рецепторів естрогену значно вищий у високкодиференційованих ЕндАЕ порівняно з превалюванням негативної реакції в низькодиференційованих ЕндАЕ. Так, із втратою ступеня диференціювання втрачаються рецептори до естрогену.

4. Залежності між ступенем диференціювання пухлини та наявністю рецепторів до прогестерону не виявлено.

5. Атипова гіперплазія ендометрію має більш злжасний потенціал з відсутністю естрогенових рецепторів.

**Перспективи подальших досліджень** пов'язані з вивченням діагностичних критеріїв патогістологічного дослідження атипової гіперплазії ендометрія та аденокарциноми ендометрія на підставі визначення рівнів експресії різних маркерів та за результатами генотипування.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 12.02.2024

Після доопрацювання / Revised: 07.03.2024

Схвалено до друку / Accepted: 15.03.2024

## Відомості про авторів:

Савченко П. В., асистент каф. патологічної анатомії, судової медицини та патологічної фізіології, Дніпровський державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: 0009-0006-2348-7116

Шпонька І. С., д-р мед. наук, професор каф. патологічної анатомії, судової медицини та патологічної фізіології, перший проректор, Дніпровський державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-7561-6489

Грищенко П. О., канд. мед. наук, доцент каф. патологічної анатомії, судової медицини та патологічної фізіології, Дніпровський державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-9965-8608

Савченко О. А., канд. мед. наук, лікар-патологоанатом, «Університетська лікарня» Дніпровського державного медичного університету, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-4114-0021

## Information about the authors:

Savchenko P. V., MD, Assistant of the Department of Pathological Anatomy, Forensic Medicine and Pathological Physiology, Dnipro State Medical University, Ukraine.

Shponka I. S., MD, PhD, DSc, First Vice Rector, Professor of the Department of Pathological Anatomy, Forensic Medicine and Pathological Physiology, Dnipro State Medical University, Ukraine.

Hrytsenko P. O., MD, PhD, Assistant Professor of the Department of Pathological Anatomy, Forensic Medicine and Pathological Physiology, Dnipro State Medical University, Ukraine.



Savchenko O. A., MD, PhD, Pathologist, "University Medicine", Dnipro State Medical University, Ukraine.

## References

1. Ukrainian cancer registry statistics. [Cancer in Ukraine, 2019-2020. Occupation, death, demonstration of oncological service]. Bulletin of National Cancer Registry of Ukraine. 2021;24. Ukrainian. Available from: [http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL\\_24/index.htm](http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_24/index.htm)
2. Who Classification of Tumours Editorial Board, International Agency for Research on Cancer. WHO classification of female genital tumours. Lyon International Agency for Research on Cancer; 2020.
3. Abu-Rustum N, Yashar C, Arend R, Barber E, Bradley K, Brooks R, et al. Uterine Neoplasms, Version 1.2023. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2023;21(2):181-209. doi: 10.6004/jnccn.2023.0006
4. Akar S, Çelik ZE, Findik S, Ilhan TT, Ercan F, Çelik Ç. Prognostic significance of solid growth in endometrioid endometrial adenocarcinoma. Int J Clin Oncol. 2020;25(1):195-202. doi: 10.1007/s10147-019-01529-4
5. Akhtar M, Al Hyassat S, Elaiwy O, Rashid S, Al-Nabet AD. Classification of Endometrial Carcinoma: New Perspectives Beyond Morphology. Adv Anat Pathol. 2019;26(6):421-7. doi: 10.1097/PAP.0000000000000251
6. Drocaş I, Crăiţoiu Ş, Stepan AE, Iliescu DG, Drocaş IA, Stepan MD. The analysis of hormonal status and vascular and cell proliferation in endometrioid endometrial adenocarcinomas. Rom J Morphol Embryol. 2022;63(1):113-20. doi: 10.47162/RJME.63.1.11
7. Lin CM, Lin SF, Lee YC, Lai HC, Liew PL. Association of immunohistochemical profiles with histotypes in endometrial carcinomas. Taiwan J Obstet Gynecol. 2022;61(5):823-29. doi: 10.1016/j.tjog.2022.04.009
8. Chatzipantelis P, Koukourakis M, Balaska K, Giatromanolaki A. Endometrial Stromal Expression of ER, PR, and B-Catenin Toward Differentiating Hyperplasia Diagnoses. Int J Surg Pathol. 2022;30(5):492-8. doi: 10.1177/10668969211065110
9. Wang C, Tran DA, Fu MZ, Chen W, Fu SW, Li X. Estrogen Receptor, Progesterone Receptor, and HER2 Receptor Markers in Endometrial Cancer. J Cancer. 2020;11(7):1693-701. doi: 10.7150/jca.41943
10. Murali R, Davidson B, Fadare O, Carlson JA, Crum CP, Gilks CB, et al. High-grade Endometrial Carcinomas: Morphologic and Immunohistochemical Features, Diagnostic Challenges and Recommendations. Int J Gynecol Pathol. 2019;38 Suppl 1(Iss 1 Suppl 1):S40-S63. doi: 10.1097/PGP.0000000000000491
11. Russo M, Newell JM, Budurlean L, Houser KR, Sheldon K, Kesterson J, et al. Mutational profile of endometrial hyperplasia and risk of progression to endometrioid adenocarcinoma. Cancer. 2020;126(12):2775-83. doi: 10.1002/cncr.32822
12. Taraboanta C, Britton H, Plotkin A, Azordegan N, Clement PB, Gilks CB. Performance Characteristics of Endometrial Sampling in Diagnosis of Endometrial Carcinoma. Int J Gynecol Pathol. 2020;39(1):19-25. doi: 10.1097/PGP.0000000000000569
13. Lyndin M, Kravtsova O, Sikora K, Lyndina Y, Sikora Y, et al. Relationship of microvascular density on histological and immunohistochemical features in endometrioid adenocarcinomas of the uterus: experimental study. Ann Med Surg (Lond). 2023;13;85(7):3461-3468. doi: 10.1097/MS9.0000000000000939
14. Salama A, Arafa M, ElZahaf E, Shebl AM, Awad AA, Ashamalla SA, et al. Potential Role for a Panel of Immunohistochemical Markers in the Management of Endometrial Carcinoma. J Pathol Transl Med. 2019;53(3):164-72. doi: 10.4132/jptm.2019.02.12
15. Guan J, Xie L, Luo X, Yang B, Zhang H, Zhu Q, et al. The prognostic significance of estrogen and progesterone receptors in grade I and II endometrioid endometrial adenocarcinoma: hormone receptors in risk stratification. J Gynecol Oncol. 2019;30(1):e13. doi: 10.3802/jgo.2019.30.e13



# Роль клініко-анамнестичних даних при первинній діагностиці генітального ендометріозу

Т. В. Скапчук \*<sup>A,B,C,D</sup>, І. В. Каліновська <sup>E,F</sup>

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

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

Нині у багатьох рандомізованих дослідженнях доведено важливість оцінювання клініко-анамнестичних даних під час первинної діагностики генітального ендометріозу. Клінічне оцінювання «класичних» скарг пацієнтів, що характерні для генітального ендометріозу, дає змогу з високою вірогідністю спрогнозувати наявність ендометріозу, що є важливою складовою вибору оптимальної тактики лікування. Незважаючи на досить велику кількість розроблених анкет для оцінювання симптомів ендометріозу, жодна з них не набула широкого застосування в вітчизняній клінічній практиці. Впровадження у практику щоденника симптомів ендометріозу сприятиме детальнішому оцінюванню загального болю при ендометріозі, впливу захворювання на якість життя пацієнта, а також дасть змогу оцінити якість обраного методу лікування.

**Мета роботи** – на підставі ретроспективного аналізу історій хвороб пацієнтів проаналізувати характерні для генітального ендометріозу клініко-анамнестичні дані в аспекті патогістологічно підтвердженого діагнозу ендометріозу.

**Матеріали і методи.** Здійснили ретроспективний аналіз 160 історій хвороб пацієнток. Критерії залучення пацієнток із генітальним ендометріозом у дослідження включали наявність предменструального больового синдрому, дисменореї, диспареунії, характер менструальних виділень (коричневі виділення до та після менструацій), хронічний тазовий біль. Крім того, обов'язковою умовою було підтвердження генітального ендометріозу за даними патогістологічного дослідження.

**Результати.** Зіставивши дані щодо больових симптомів із клінічним діагнозом, встановленим за даними патогістологічного дослідження, зробили висновок, що симптоми, найімовірніше, були спричинені ураженням ендометріозом.

**Висновки.** Клінічно-анамнестичні показники, найбільш характерні для генітального ендометріозу, визначили у 138 (86,25 %) пацієнток. Дані щодо частоти поєднання больових симптомів: два симптоми мали 27,50 % (n = 44) пацієнток, три – 26,88 % (n = 43), чотири – 14,38 % (n = 23), п'ять – 6,25 % (n = 10) обстежених. Це впливало на вибір передбачуваного об'єму оперативного втручання та сприяло встановленню клінічного діагнозу. Опис больових симптомів досить обмежений, оскільки оцінювання характерних симптомів генітального ендометріозу не передбачало додаткових обстежень для виключення інших причин функціонального болю в ділянці таза. Крім того, опис больових симптомів був неповним, і це мінімізувало оцінювання несприятливого впливу на повсякденну діяльність, роботу або якість життя загалом, що властиві больовим симптомам. Не встановлена чітка різниця між хронічними тазовими болями та дисменореєю, не одержали даних щодо роботи шлунково-кишкового тракту та сечовидільної системи, що можуть бути пов'язані з симптомами генітального ендометріозу та можуть свідчити про ураження цих відділів.

**Ключові слова:**  
генітальний ендометріоз, ознаки та симптоми, діагностика.

Патологія. 2024.  
Т. 21, № 1(60).  
С. 57-60

\*E-mail:  
taras.skap4yk@gmail.  
com

## The role of clinical and anamnestic data in the primary diagnosis of genital endometriosis

T. V. Skapchuk, I. V. Kalinovska

To date, many randomized studies have proven the importance of evaluating clinical and anamnestic data in the initial diagnosis of genital endometriosis. Clinical assessment of "classic" complaints of patients, which are characteristic of genital endometriosis, allows to predict the presence of endometriosis with a high probability, which is an important component of choosing the optimal treatment tactics. Despite a fairly significant number of developed questionnaires for the assessment of endometriosis symptoms, none of them has been widely used among domestic clinicians. Implementation of a diary of symptoms of endometriosis in practice will allow to more carefully assess the general pain of endometriosis, the impact on the patient's quality of life, and also to evaluate the quality of the chosen method of treatment.

**The aim of the study:** on the basis of a retrospective analysis of patients' disease histories, assessment of the presence of clinical and anamnestic data characteristic of genital endometriosis in accordance with the obtained results of pathohistologically confirmed endometriosis.

**Materials and methods.** We performed a retrospective analysis of 160 patient histories. The criteria for selecting patients with genital endometriosis were the presence of the following symptoms: premenstrual pain syndrome, dysmenorrhea, dyspareunia, the nature of menstrual discharge (brown discharge before and after menstruation), chronic pelvic pain, as well as confirmation, with the help of histopathological examination, of genital endometriosis.

**Results.** By comparing the obtained data on pain symptoms with the clinical diagnosis made on the basis of histopathological examination, it can be concluded that the symptoms were most likely caused by endometriosis.

**Keywords:**  
genital endometriosis, signs and symptoms, diagnosis.

Pathologia.  
2024;21(1):57-60

**Conclusions.** Clinical and anamnestic data most characteristic of genital endometriosis were found in 138 (86.25 %) patients, data on the frequency of combination of painful symptoms were as follows: combination of two symptoms in 27.50 % (n = 44), three symptoms in 26.88 % (n = 43), four symptoms in 14.38 % (n = 23) and five studied symptoms in 6.25 % (n = 10), which in turn influenced the choice of the expected volume of surgical intervention and contributed to the establishment of a clinical diagnosis. The description of pain symptoms is quite limited, since the assessment of the characteristic symptoms of genital endometriosis did not include: conducting additional examinations in order to exclude additional causes of functional pain in the pelvis, the description of pain symptoms was incomplete, which, in turn, minimized the assessment of the adverse impact on daily activities, work or the quality of life in general, characteristic of pain symptoms, there is no clear difference between chronic pelvic pain and dysmenorrhea, the absence of data regarding the work of the gastrointestinal tract and urinary system, regarding the symptoms of genital endometriosis, which may indicate damage to the above-mentioned departments.

Ендометріоз – поширене гінекологічне захворювання, основним патогенетичним механізмом якого є формування хронічного запалення. Ендометріоз характеризується наявністю залоз і тканин ендометрія поза межами порожнини матки [1].

За різними статистичними даними, поширеність ендометріозу в жінок репродуктивного віку становить 10–15 % та до 50 % жінок із тазовим болем та/або проблемами фертильності [2].

Основні клінічні прояви ендометріозу – дисменорея, диспареунія, хронічний тазовий біль, ациклічний біль, дисхезія, дизурія [3]. Наявність болю негативно впливає на соціальне та психологічне функціонування пацієнток з ендометріозом, істотно погіршуючи якість їхнього життя [4]. У хворих, які мають клінічні симптоми ендометріозу, наявність болю істотніше погіршує якість життя, ніж у пацієнток з іншими доброякісними гінекологічними захворюваннями [5]. Внаслідок доволі широкого діапазону симптомів ендометріозу часто затримується його діагностика, а це впливає на своєчасне призначення ефективного лікування та знижує якість життя пацієнтів [6].

У кількох дослідженнях повідомляли про підвищену частоту розвитку депресивних і тривожних розладів, що спричинені хронічним тазовим болем, у пацієнток з ендометріозом [7]. Досі недостатньо відомостей про тривогу та занепокоєння пацієнток до та під час діагностики, планування лікування, хоча ці етапи мають істотний психологічний вплив [8].

Оцінювання загальних симптомів у пацієнта та їхнього впливу на якість життя стає все поширенішим у клінічній практиці під час первинної діагностики генітального ендометріозу. Найчастіше виконують загальне оцінювання хронічного тазового болю при ендометріозі, що сприяє комплексному підходу під час визначення оптимального варіанта лікування [9].

У науковій літературі описано різні шкали для оцінювання болю при ендометріозі, включаючи візуальні аналогові шкали, кількісні та словесні аналогові шкали [10]. Досі немає доказових даних щодо порівняння ефективності хірургічного та медикаментозного лікування, а також їх поєднання. Це обґрунтовує важливість оцінювання болю при ендометріозі [11].

Немає загальноприйнятої шкали для оцінювання загального болю, що враховувала б усі гетерогенні симптоми при ендометріозі. Дослідження клініко-анамнестичних даних у пацієнток з підтвердженим генітальним ендометріозом дасть змогу сформулювати підґрунтя для розроблення ефективного інструмента, орієнтованого на пацієнта, для оцінювання больових симптомів, вибору оптимальної тактики ведення, а

також визначення способів покращення якості життя таких хворих.

## Мета роботи

На підставі ретроспективного аналізу історій хвороб пацієнтів проаналізувати характерні для генітального ендометріозу клініко-анамнестичні дані в аспекті патогістологічно підтвердженого діагнозу ендометріозу.

## Матеріали і методи дослідження

Здійснили ретроспективний аналіз 160 історій хвороб пацієнток, які перебували на лікуванні у гінекологічному відділенні КЗОЗ «Медичний центр лікування безпліддя» (м. Чернівці) у 2018–2022 роках. Хворим виконали лапароскопічне видалення осередків ендометріодних гетеротопій. Середній вік пацієнток становив 30,16 року (від 22 до 46 років). Дослідження здійснили відповідно до принципів Гельсінської декларації. Публікація матеріалів погоджена комісією з біоетики Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці).

Критерії залучення пацієнток із генітальним ендометріозом у дослідження включали наявність предменструального больового синдрому, дисменореї, диспареунії, характер менструальних виділень (коричневі виділення до та після менструації), хронічний тазовий біль, оперативне втручання. Крім того, обов'язковою умовою було підтвердження генітального ендометріозу за даними патогістологічного дослідження.

Критерії виключення – менопауза, діагностовані злоякісні захворювання статеві системи, інші гінекологічні патології (лейоміома тіла матки, генітальний пролапс, поліп ендометрія, пухлини придатків матки).

Найчастіша супутня гінекологічна патологія в групі обстежених – безпліддя, що діагностували в 142 (88,75 %) випадках: первинне – у 105 (73,9 %) пацієнток, вторинне – у 37 (26,1 %) жінок.

Лапароскопічне втручання здійснили за допомогою устаткування та інструментарію фірми «Karl Storz» (Німеччина), використовуючи механічну та електрохірургічну техніку, аквапурацію. Пацієнтки перебували під ендотрахеальним наркозом. Для оптимальної візуалізації матки та її придатків пацієнтці надавали положення Trendelenburg із кутом нахилу 40–45°. Під час огляду органів малого таза дотримувалися такої послідовності: міхурово-матковий простір, матка, праві придатки, права клубова ділянка, апендикс, далі візуалізували висхідну частину товстого кишківника, праву

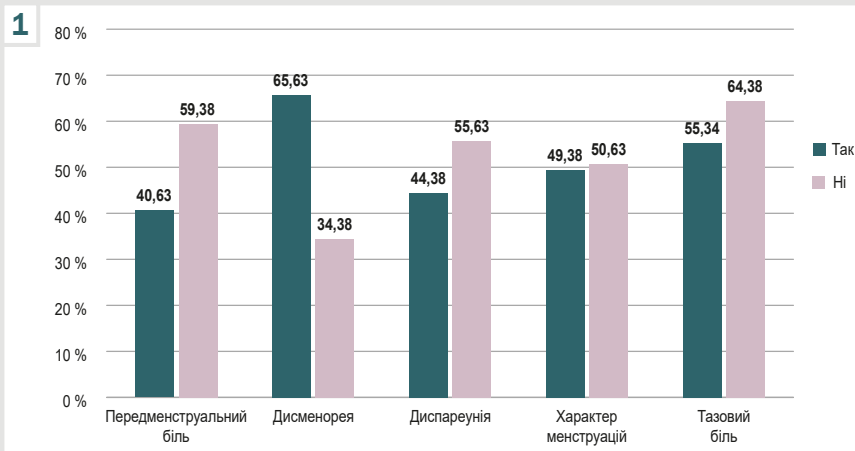


Рис. 1. Клініко-анамнестичні ознаки генітального ендометріозу.

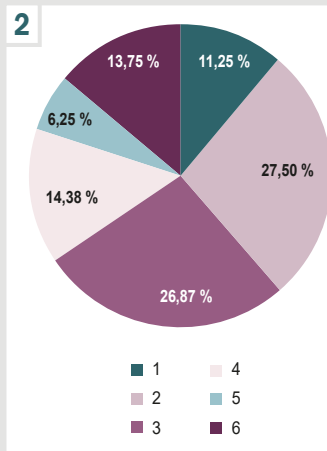


Рис. 2. Поєднання клінічних симптомів генітального ендометріозу. 1: один симптом; 2: два симптоми; 3: три симптоми; 4: чотири симптоми; 5: п'ять симптомів; 6: немає клінічних симптомів генітального ендометріозу.

та ліву долі печінки, очеревину над печінкою, частину поперечно-ободової кишки, селезінковий кут, низхідну частину товстого кишківника, сигмоподібну кишку, прямокишково-маткове заглиблення, ліву клубову ділянку і ліві придатки матки. Ендометріодні гетеротопії висікали гострим шляхом за допомогою тупокінцевих лапароскопічних ножиць. За допомогою біполярного ротаційного затискача з використання біполярної енергії, що генерувалася з електрохірургічного блока ERBE VIO 300 (потужність 40 Вт), виконували приціпну коагуляцію зони висічення.

Весь взятий матеріал фіксували в 10 % нейтральному формаліні, передавали для гістологічного дослідження. Забарвлення здійснили за методом ван Гісона.

Статистичні розрахунки виконали за допомогою інструментів і вбудованих функцій Google Sheets.

## Результати

Аналітичне опрацювання історій хвороб пацієнок, залучених у дослідження, показало таку частоту ознак генітального ендометріозу, що зафіксовані під час збору клініко-анамнестичних даних на етапі підготовки до планового оперативного лікування: передменструальний біль – 65 (40,63 %) випадків, дисменорея – 105 (65,63 %), диспареунія – 71 (44,38 %), наявність коричневих виділень до та після менструацій (характер менструацій) – 79 (49,38 %), хронічний тазовий біль – 57 (55,34 %) хворих (рис. 1).

Вивчили частоту поєднання названих симптомів. Встановили, що один симптом мали 18 (11,25 %) жінок, два – 44 (27,50 %), три – 43 (26,87 %), чотири – 23 (14,38 %), п'ять – 10 (6,25 %) обстежених. Зауважимо, що 22 (13,75 %) пацієнтки не мали скарг, що пов'язані з наведеними симптомами.

Проаналізувавши протоколи оперативних втручань, наведені в медичних картах стаціонарного хворого, встановили, що обсяг лікування в усіх пацієнок передбачав лапароскопію, висічення осередків

ендометріодних гетеротопій, патогістологічне підтвердження генітального ендометріозу. Зіставивши дані щодо больових симптомів із клінічним діагнозом, встановленим за даними патогістологічного дослідження, зробили висновок, що симптоми, найімовірніше, були спричинені ураженням ендометріозом.

## Обговорення

У результаті дослідження встановили, що 138 (86,25 %) пацієнок мали характерні для генітального ендометріозу больові симптоми на передопераційному етапі.

Один зі стандартів діагностики генітального ендометріозу – виконання лапароскопії з візуалізацією ендометріодних гетеротопій, що має чутливість понад 90 %, та наступне гістологічне підтвердження [12]. У публікації V. Mijatovic & P. Vercellini показано, що управління болем у пацієнок з ендометріозом може передбачати більше, ніж вибір між консервативним і хірургічним лікуванням і може потребувати комплексного підходу, включаючи роботу з психологами, сексологами, фізіотерапевтами, дієтологами та терапевтами; спектр альтернативних методів лікування може сприяти усуненню більшості додаткових причин, асоційованих із болем [13]. Зазначимо, що чималу прогностичну цінність має поєднання клінічних симптомів в обстежених. Так, найчастіше визначають два ( $n = 44$ , 27,50 %) та три ( $n = 43$ , 26,88 %) клінічних симптоми, що найбільш характерні для генітального ендометріозу. Це свідчить про важливість встановлення критеріїв для оцінювання симптомів ендометріозу та визначення терапевтичної стратегії.

Дослідження, що здійснили, має обмеження: не оцінювали ступінь вираженості больових симптомів, не здійснювали гістологічну класифікацію типу ендометріозу; крім того, неможливим було віддалене оцінювання симптомів болю після лікування. Втім, у публікації M. P. Andres et al., які здійснили ретроспективний аналіз даних 1129 пацієнок після хірургічного лікування ендометріозу, показано: визначення тяжких

больових симптомів при ендометріозі за аналоговою шкалою відбиває негативний вплив захворювання на якість життя хворих [14]. Розуміння гістологічного рисунку та рівня фіброзу в ендометріодних гетеротопіях сприяє полегшенню симптомів болю та має важливе значення для адекватної відповіді на гормональне лікування [15].

## Висновки

1. Клінічно-анамнестичні показники, найбільш характерні для генітального ендометріозу, визначили у 138 (86,25 %) пацієнок. Дані щодо частоти поєднання больових симптомів: два симптоми мали 27,50 % (n = 44) пацієнок, три – 26,88 % (n = 43), чотири – 14,38 % (n = 23), п'ять – 6,25 % (n = 10) обстежених. Це впливало на вибір передбачуваного обсягу оперативного втручання та сприяло встановленню клінічного діагнозу.

2. Опис больових симптомів досить обмежений, оскільки оцінювання характерних симптомів генітального ендометріозу не передбачало додаткових обмежень для виключення інших причин функціонального болю в ділянці таза. Крім того, опис больових симптомів був неповним, і це мінімізувало оцінювання несприятливого впливу на повсякденну діяльність, роботу або якість життя загалом, що властиві больовим симптомам. Не встановлена чітка різниця між хронічним тазовим болем та дисменореєю, не одержали даних щодо роботи шлунково-кишкового тракту та сечовидільної системи, що можуть бути пов'язані з симптомами генітального ендометріозу та можуть свідчити про ураження цих відділів.

## Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР Буковинського державного медичного університету: «Збереження та відновлення репродуктивного здоров'я жінок та дівчат при акушерській і гінекологічній патології», держреєстрація № 0121U110020 (2021–2025).

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 22.01.2024

Після доопрацювання / Revised: 16.02.2024

Схвалено до друку / Accepted: 27.02.2024

## Відомості про авторів:

Скапчук Т. В., аспірант каф. акушерства та гінекології, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

ORCID ID: 0009-0007-5800-4396

Каліновська І. В., д-р мед. наук, професор каф. акушерства та гінекології, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-4787-527X

## Information about authors:

Skapchuk T. V., MD, Postgraduate Student of the Department of Obstetrics and Gynecology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Kalinovska I. V., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

## References

- van Nooten FE, Cline J, Elash CA, Paty J, Reaney M. Development and content validation of a patient-reported endometriosis pain daily diary. *Health Qual Life Outcomes*. 2018;16(1):3. doi: 10.1186/s12955-017-0819-1
- Zondervan KT, Becker CM, Koga K, Missmer SA, Taylor RN, Viganò P. Endometriosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):9. doi: 10.1038/s41572-018-0008-5
- Daniilidis A, Angioni S, Di Michele S, Dinas K, Gkrozou F, D'Alterio MN. Deep Endometriosis and Infertility: What Is the Impact of Surgery? *J Clin Med*. 2022;11(22):6727. doi: 10.3390/jcm11226727
- D'Alterio MN, Saponara S, Agus M, Laganà AS, Noventa M, Loi ES, et al. Medical and surgical interventions to improve the quality of life for endometriosis patients: a systematic review. *Gynecol Surg*. 2021;18(1). doi: 10.1186/s10397-021-01096-5
- Szyplowska M, Tarkowski R, Kulak K. The impact of endometriosis on depressive and anxiety symptoms and quality of life: a systematic review. *Front Public Health*. 2023;11:1230303. doi: 10.3389/fpubh.2023.1230303
- Till SR, As-Sanie S, Schrepf A. Psychology of Chronic Pelvic Pain: Prevalence, Neurobiological Vulnerabilities, and Treatment. *Clin Obstet Gynecol*. 2019;62(1):22-36. doi: 10.1097/GRF.0000000000000412
- Estes SJ, Huisiing CE, Chiuvè SE, Petruski-Ivleva N, Missmer SA. Depression, Anxiety, and Self-Directed Violence in Women With Endometriosis: A Retrospective Matched-Cohort Study. *Am J Epidemiol*. 2021;190(5):843-52. doi: 10.1093/aje/kwaa249
- Arena A, Orsini B, Degli Esposti E, Manzara F, Ambrosio M, Raimondo D, et al. The unbearable burden of endometriosis: Results from a large cohort about anxiety reduction during the first outpatient evaluation. *J Psychosom Res*. 2021;147:110512. doi: 10.1016/j.jpsychores.2021.110512
- Stragapede E, Huber JD, Corsini-Munt S. My Catastrophizing and Your Catastrophizing: Dyadic Associations of Pain Catastrophizing and the Physical, Psychological and Relational Well-Being of Persons with Endometriosis and their Partners. *Clin J Pain*. 2024 Jan 17. doi: 10.1097/AJP.0000000000001193
- Puchar A, Panel P, Oppenheimer A, Du Cheyron J, Fritel X, Fauconnier A. The ENDOPAIN 4D Questionnaire: A New Validated Tool for Assessing Pain in Endometriosis. *J Clin Med*. 2021;10(15):3216. doi: 10.3390/jcm10153216
- Keukens A, Veth VB, Regis M, Mijatovic V, Bongers MY, Coppus SF, et al. The effect of surgery or medication on pain and quality of life in women with endometrioma. A systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2024;293:95-105. doi: 10.1016/j.ejogrb.2023.12.012
- Paterson ES, Scheck S, McDowell S, Bedford N, Girling JE, Henry CE. Retrospective review of endometriosis surgery at Te Whatu Ora – Capital and Coast. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2023 Oct 31. doi: 10.1111/ajo.13766
- Mijatovic V, Vercellini P. Towards comprehensive management of symptomatic endometriosis: beyond the dichotomy of medical versus surgical treatment. *Hum Reprod*. 2024;39(3):464-77. doi: 10.1093/humrep/thead262
- Andres MP, Riccio LG, Abrao HM, Manzini MS, Braga L, Abrao MS. Visual Analogue Scale Cut-off Point of Seven Represents Poor Quality of Life in Patients with Endometriosis. *Reprod Sci*. 2023 Dec 6. doi: 10.1007/s43032-023-01406-6
- Yela DA, Silva MS, Eloy L, Benetti-Pinto CL. Correlation between Anatomopathological Aspects and Pelvic Pain in Women with Deep Infiltrating Endometriosis. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2023;45(12):e770-4. doi: 10.1055/s-0043-1772473

# Результати виживаності пацієнтів після хірургічних втручань з приводу ускладнених форм раку товстого кишечника, виконаних в умовах загальнохірургічних стаціонарів

М. А. Кубрак<sup>ID</sup>\*, А. В. С. Д., С. М. Завгородній<sup>ID</sup><sup>F</sup>, М. Б. Данилюк<sup>ID</sup><sup>E</sup>

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

А – концепція та дизайн дослідження; В – збір даних; С – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

**Мета роботи** – оцінити одно- та трирічну виживаність пацієнтів, які були прооперовані з приводу ускладнених форм раку ободової кишки (РОК) в умовах загальнохірургічного стаціонара.

**Матеріали і методи.** У групу дослідження залучили 71 (100 %) пацієнта з ускладненими формами РОК. Гостра кишкова непрохідність виявлена у 49 (69,1 %) хворих, перфорація пухлини – у 13 (18,3 %), гостра товстокишкова кровотеча – у 3 (4,2 %) пацієнтів, поєднання гострої кишкової непрохідності з перфорацією пухлини зафіксували у 4 (5,6 %) осіб, кишкової непрохідності з кровотечею – у 2 (2,8 %) прооперованих. Радикальні операції виконали у 48 (67,6 %) пацієнтів, паліативні – у 18 (25,4 %), симптоматичні – у 5 (7,0 %) хворих. У 15 (21,1 %) пацієнтів діагностована II стадія захворювання, у 32 (45,1 %) – III, у 24 (33,8 %) прооперованих – IV стадія. Після операції 19 (30,2 %) пацієнтів одержали специфічне хіміотерапевтичне лікування.

**Результати.** Серед пацієнтів з II стадією онкопроцесу однорічна виживаність становила  $76,9 \pm 11,7$  %, трирічна –  $53,8 \pm 13,8$  %; з III стадією захворювання однорічна виживаність – на рівні  $65,6 \pm 8,4$  %, трирічна –  $50,0 \pm 8,8$  %; в осіб із IV стадією РОК –  $29,2 \pm 9,3$  % і  $8,3 \pm 2,6$  % відповідно ( $\chi^2 = 21,8$ ,  $p = 0,0001$ ). Серед пацієнтів чоловічої статі однорічна виживаність становила  $51,4 \pm 8,5$  %, трирічна –  $31,4 \pm 7,9$  %; серед жінок –  $61,1 \pm 8,1$  % та  $44,4 \pm 8,3$  % відповідно ( $\chi^2 = 2,3$ ,  $p = 0,1302$ ). Встановили кращі показники у разі онкозахворювання лівих відділів товстого кишечника порівняно з правими відділами: показник однорічної виживаності становив  $60,4 \pm 7,1$  % та  $43,5 \pm 10,3$  % відповідно за локалізаціями, а трирічної –  $39,6 \pm 7,1$  % та  $30,4 \pm 9,6$  % ( $\chi^2 = 0,74$ ,  $p = 0,3906$ ).

**Висновки.** У результаті аналізу виявлено чітку залежність показників виживаності від стадійності захворювання, статі та локалізації пухлинного процесу.

## Ключові слова:

рак ободової кишки, ускладнення, хірургія, виживаність, летальність.

Патологія. 2024. Т. 21, № 1(60). С. 61-65

## \*E-mail:

braviorio@gmail.com

## Results of patient survival after surgical interventions for complicated forms of colon cancer performed in general surgical hospitals

M. A. Kubrak, S. M. Zavhorodnii, M. B. Danyliuk

**The aim of the study:** to evaluate the 1- and 3-year survival of patients operated for complicated forms of colon cancer (CC) in general surgical hospital.

**Materials and methods.** The study group included 71 (100 %) patients with complicated forms of CC. Acute intestinal obstruction was detected in 49 (69.1 %) patients, tumor perforation – in 13 (18.3 %), acute colonic bleeding – in 3 (4.2 %) patients, a combination of acute intestinal obstruction with tumor perforation – in 4 (5.6 %) and intestinal obstruction with bleeding – in 2 (2.8 %) operated patients. Radical operations were performed in 48 (67.6 %) patients, palliative operations – in 18 (25.4 %), symptomatic operations – in 5 (7.0 %) patients. II stage of the disease was diagnosed in 15 (21.1 %), III stage – in 32 (45.1 %), IV stage – in 24 (33.8 %) operated patients. 19 (30.2 %) patients underwent specific chemotherapy after surgery.

**Results.** Among patients with the II stage of the oncological process 1-year survival was  $76.9 \pm 11.7$  %, 3-year –  $53.8 \pm 13.8$  %; with stage III, 1-year survival was  $65.6 \pm 8.4$  %, 3-year –  $50.0 \pm 8.8$  %; in persons with IV stage of CC –  $29.2 \pm 9.3$  % and  $8.3 \pm 2.6$  % respectively ( $\chi^2 = 21.8$ ,  $p = 0.0001$ ). Among male patients, 1-year survival was  $51.4 \pm 8.5$  %, 3-year –  $31.4 \pm 7.9$  %; women –  $61.1 \pm 8.1$  % and  $44.4 \pm 8.3$  %, respectively ( $\chi^2 = 2.3$ ,  $p = 0.1302$ ). Better indicators were found in the case of cancer of the left sections of the large intestine than the right sections – the 1-year survival rate was  $60.4 \pm 7.1$  % and  $43.5 \pm 10.3$  % respectively; 3-year –  $39.6 \pm 7.1$  % and  $30.4 \pm 9.6$  % ( $\chi^2 = 0.74$ ,  $p = 0.3906$ ).

**Conclusions.** The conducted analysis indicates a clear dependence of the survival results on the stage of the disease, gender and localization of the tumor process.

## Keywords:

colon cancer, complications, surgery, survival, mortality.

## Pathologia.

2024;21(1):61-65

Починаючи з 2019 року, злякисні новоутворення ободової кишки в Україні посідають друге місце в структурі онкологічної смертності і серед жінок, і серед чоловіків [1]. За даними Національного канцер-реєстру України, щорічно діагностують 10–12 тисяч нових випадків раку товстого кишечника. Захворюваність на рак ободо-

вої кишки в Україні становить 24,8–26,4 випадку на 100 тис. населення, а смертність сягає 13,4–16,9 випадку на 100 тис. населення [2]. Майже в половині випадків діагностика онкозахворювань товстого кишечника відбувається на III–IV стадії у зв'язку з розвитком ускладнень перебігу злякисної патології [3].

Особливості лікування ускладнених форм раку ободової кишки, зокрема відсутність онкорадикальності оперативного втручання, занедбаність онкопроцесу в більшості випадків (понад 35 % ускладнень асоційовані з метастатичним раком товстого кишківника), відсутність специфічного хіміотерапевтичного лікування пацієнтів призводять до зниження показників виживаності таких хворих [4,5].

## Мета роботи

Оцінити одно- та трирічну виживаність пацієнтів, які були прооперовані з приводу ускладнених форм раку ободової кишки в умовах загальнохірургічного стаціонара.

## Матеріали і методи дослідження

У групу дослідження залучили 71 (100 %) пацієнта. Хворих обстежили та прооперували з приводу ускладнених форм раку ободової кишки (ПОК) в умовах хірургічного відділення КНП «Міська лікарня екстреної та швидкої медичної допомоги» ЗМР (м. Запоріжжя).

У дослідженні взяли участь 35 (49,3 %) жінок і 36 (50,7 %) чоловіків, середній вік –  $67,9 \pm 12,7$  року.

Оперативні втручання виконали з приводу гострої obtураційної кишкової непрохідності ( $n = 49, 69,1 \%$ ), пухлини товстого кишківника з перфорацією ( $n = 13, 18,3 \%$ ), гострої товстокишкової кровотечі ( $n = 3, 4,2 \%$ ), поєднання гострої кишкової непрохідності з перфорацією пухлини ( $n = 4, 5,6 \%$ ) та кишкової непрохідності з кровотечею ( $n = 2, 2,8 \%$ ).

Структура за локалізацією онкопроцесу: карциноми правих відділів товстого кишківника діагностовано у 23 (32,4 %) пацієнтів, лівих відділів – у 48 (67,6 %) випадках.

Радикальні хірургічні втручання (повне видалення пухлини) виконали у 48 (67,6 %) пацієнтів: 17 (35,4 %) хворим – правобічну геміколектомію, 23 (47,9 %) – резекцію сигмоподібної кишки з пухлиною, 8 (16,7 %) – лівобічну геміколектомію. Лімфодиссекція D1 виконана у 40 (83,3 %) хворих.

Циторедуктивні паліативні операції (зменшення об'єму пухлини) здійснили 18 (25,4 %) госпіталізованим: правобічну геміколектомію виконали 4 (22,2 %) пацієнтам, резекцію лівих відділів кишківника з пухлиною – 11 (61,1 %), лівобічну геміколектомію – 3 (16,7 %) хворим. Здійснили 14 (77,8 %) втручання із лімфодиссекцією.

Симптоматичні хірургічні втручання (усунення ускладнення) виконали у 5 (7,0 %) хворих: цекостомію – у 3 (60,0 %) випадках, накладання обхідного анастомозу – у 2 (40,0 %).

За результатами стадіювання онкопроцесу відповідно до класифікації TNM 8 перегляду UICC і AJCC 2017 року, II стадія захворювання діагностована у 15 (21,1 %) пацієнтів, III – у 32 (45,1 %), IV стадія – у 24 (33,8 %) прооперованих. Пацієнтів із I стадією захворювання в групі дослідження не було.

У 44 (62,0 %) прооперованих виявлена аденокарцинома ободової кишки помірного ступеня диференціювання (G2), у 25 (35,2 %) – низькодиферен-

ційована (G3), у 2 (2,8 %) хворих – високкодиференційована пухлина (G1).

Супутні соматичні патології, що превалювали, – захворювання серцево-судинної системи (гіпертонічна хвороба, ішемічна хвороба серця, міокардіодистрофія), діагностовані в 56 (78,9 %) пацієнтів. Цукровий діабет виявлено у 42 (59,2 %) хворих, дисциркуляторну енцефалопатію – в 38 (53,5 %), хронічне обструктивне захворювання легень – у 25 (35,2 %) обстежених; патології шлунково-кишкового тракту (хронічний холецистит, хронічний панкреатит, хронічний гастродуоденіт) діагностовано у 24 (33,8 %) прооперованих.

У післяопераційному періоді у 32 (45,1 %) пацієнтів із групи дослідження виявлено післяопераційні ускладнення. Рання післяопераційна летальність становила 8 (11,3 %) випадків [6].

Після виписки із загальнохірургічного стаціонара всі 63 (88,7 %) пацієнти направлені на третинний рівень надання допомоги (у КНП «Запорізький регіональний протипухлинний центр» ЗОР) для вирішення питання щодо призначення специфічного лікування (ад'ювантної хіміотерапії) відповідно до чинних протоколів лікування карциноми ободової кишки. У 19 (30,2 %) хворих розпочато курс специфічного хіміотерапевтичного лікування.

Період спостереження за пацієнтами становив 36 місяців від часу операції або до летального наслідку, якщо він наставав раніше.

Усі процедури, що здійснені під час дослідження за участю пацієнтів, відповідали етичним стандартам інституційного дослідницького комітету Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, а також нормативам Гельсінської декларації 1964 року (з пізнішими змінами) та іншим чинним етичним стандартам.

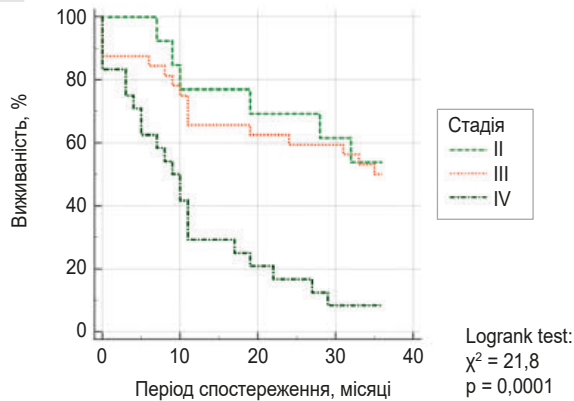
Статистично результати опрацювали за допомогою комп'ютерних програм Statistica 13.0 (TIBCO Software Inc., ліцензія № JPZ8041382130ARCN10-J) і Microsoft Excel 2013 (ліцензія № 00331-10000-00001-AA404). Дані в тексті і таблицях наведено як  $M \pm m$  (середнє арифметичне  $\pm$  стандартне відхилення) у разі нормального розподілу та  $Me (Q1; Q3)$ , коли розподіл відрізнявся від нормального. Для оцінювання виживаності використали метод Каплана–Меєра з побудовою кривої виживаності. Для порівняння кривих виживаності застосували Logrank test ( $\chi^2$  з одним ступенем вільності). Статистично достовірними вважали значення при  $p < 0,05$ .

## Результати

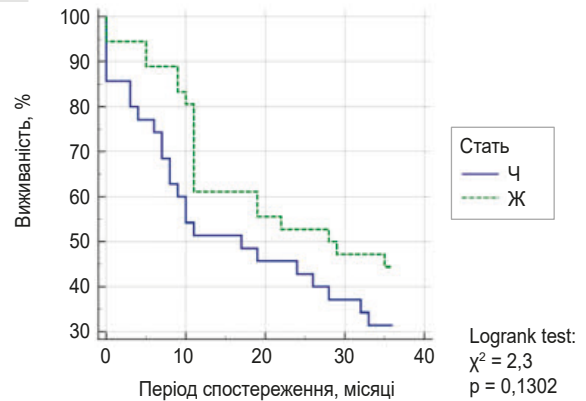
За результатами спостереження, загальна однорічна (12 місяців) виживаність у групі дослідження становила  $56,3 \pm 5,9 \%$ , трирічна (36 місяців) –  $38,0 \pm 5,8 \%$ .

Детальніший аналіз, враховуючи стадійність захворювання, показав: у пацієнтів із II стадією онкопроцесу ( $n = 15, 21,1 \%$ ) однорічна загальна виживаність становила  $76,9 \pm 11,7 \%$ , трирічна –  $53,8 \pm 13,8 \%$ . У хворих із III стадією злоякісної патології ( $n = 32, 45,1 \%$ ) однорічна виживаність зафіксована на рівні  $65,6 \pm 8,4 \%$ , трирічна –  $50,0 \pm 8,8 \%$ . В осіб із IV стадією

1



2



3

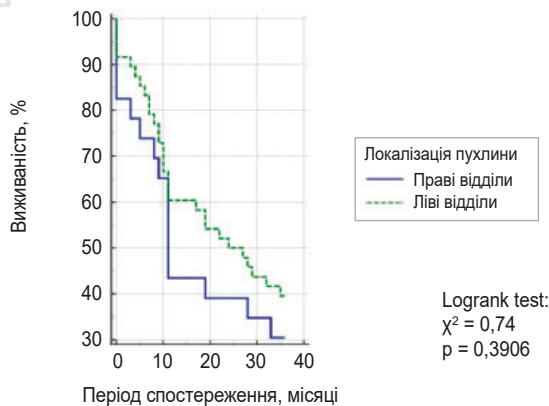


Рис. 1. Крива виживаності Каплана-Меєра для групи дослідження залежно від стадії захворювання (n = 71).

Рис. 2. Крива виживаності Каплана-Меєра для групи дослідження залежно від статі (n = 71).

Рис. 3. Крива виживаності Каплана-Меєра для групи дослідження залежно від локалізації пухлини (n = 71).

РОК (n = 24, 33,8 %) однорічна та трирічна виживаність становила  $29,2 \pm 9,3$  % і  $8,3 \pm 2,6$  % відповідно,  $\chi^2 = 21,8$ ,  $p = 0,0001$ , рис. 1.

У результаті аналізу, де враховували показники виживаності залежно від статі, показав: жінки мають кращі результати загальної і однорічної, і трирічної виживаності. Так, за даними, що наведені на рис. 2, серед 36 (50,7 %) пацієнтів чоловічої статі однорічна виживаність становила  $51,4 \pm 8,5$  %, трирічна –  $31,4 \pm 7,9$  %; серед 35 (49,3 %) жінок однорічна та трирічна виживаність зафіксовані на рівні  $61,1 \pm 8,1$  % та  $44,4 \pm 8,3$  % відповідно ( $\chi^2 = 2,3$ ,  $p = 0,1302$ ).

Аналіз виживаності за локалізацією пухлини виявив кращі показники у разі онкозахворювання лівих відділів товстого кишківника порівняно з правими відділами. Так, показник однорічної виживаності становив  $60,4 \pm 7,1$  % та  $43,5 \pm 10,3$  % відповідно за локалізацією; 3-річної –  $39,6 \pm 7,1$  % та  $30,4 \pm 9,6$  % відповідно ( $\chi^2 = 0,74$ ,  $p = 0,3906$ ) (рис. 3).

## Обговорення

Загальна (кумулятивна) виживаність – один з основних критеріїв оцінювання ефективності лікування пацієнтів з онкологічними захворюваннями різної локалізації [7]. Оцінювання виживаності здійснюють найчастіше через 1, 3, 5 і 10 років з часу діагностування онкопатології.

Цей показник визначає, яка частина онкохворих у відсотках досягла кожного періоду спостереження.

Численні дослідження свідчать, що злякисні новоутворення товстого кишківника можна доволі ефективно комплексно лікувати на ранніх стадіях захворювання [8,9]. Встановлено, що виживаність при I та II стадіях має досить високі показники: трирічна виживаність сягає 60,0–80,0 % і 55,0–70,0 % відповідно за стадіями; п'ятирічна – 50,0–70,0 % та 50,0–60,0 % відповідно [10]. Для III та IV стадій показники трирічної виживаності становлять 45,0–55,0 % та 10,0–15,0 % відповідно; п'ятирічної – 35,0–45,0 % і 5,0–9,0 % [11].

Результати, що одержали під час нашого дослідження, корелюють з даними інших авторів щодо виживаності: у хворих із II стадією захворювання трирічна виживаність зафіксована на рівні  $53,8 \pm 13,8$  %, із III стадією –  $50,0 \pm 8,8$  %, IV –  $8,3 \pm 2,6$  %.

Крім того, дослідники визначають сприятливіший перебіг онкопатології в пацієнтів жіночої статі. Такі самі дані одержали під час нашого дослідження: серед пацієнтів-чоловіків трирічна виживаність становила  $31,4 \pm 7,9$  %, а серед жінок –  $44,4 \pm 8,3$  % [12].

Локалізація пухлинного процесу також є фактором, що впливає на результати виживаності онкохворих. Відомо, що пухлинний процес правих відділів товстого кишківника має більш несприятливий перебіг порівняно з таким у лівих відділах. У нашій роботі також встановлено, що показник

трирічної виживаності хворих із пухлинами в лівій половині ободової кишки становив  $39,6 \pm 7,1$  %, а серед пацієнтів із локалізацією у правій половині ободової кишки –  $30,4 \pm 9,6$  % [13].

У низці досліджень показано, що ускладнений перебіг онкопатології товстого кишківника також впливає на виживаність онкохворих, знижуючи її. Це пов'язано з тим, що ускладнення злоякісних захворювань потребують виконання ургентних і невідкладних оперативних втручань, які мають високий рівень періопераційної летальності, що може сягати 20,0–25,0 %. Летальність у ранньому післяопераційному періоді знижує показники загальної виживаності пацієнтів із раком товстого кишківника загалом [14, 15].

## Висновки

1. Показник загальної однорічної виживаності у хворих з ускладненими формами раку товстого кишківника в групі дослідження становив  $56,3 \pm 5,9$  %, трирічної –  $38,0 \pm 5,8$  %.

2. Визначили чітку статистичну залежність рівнів виживаності від стадії онкозахворювання: у пацієнтів з II стадією онкопроцесу однорічна та трирічна виживаність зафіксована на рівні  $76,9 \pm 11,7$  % та  $53,8 \pm 13,8$  % відповідно; з III стадією –  $65,6 \pm 8,4$  % та  $50,0 \pm 8,8$  % відповідно; в осіб із IV стадією –  $29,2 \pm 9,3$  % та  $8,3 \pm 2,6$  % відповідно ( $\chi^2 = 21,8$ ,  $p = 0,0001$ ).

3. Аналіз виживаності залежно від статі показав, що жінки мають кращі показники загальної і однорічної ( $61,1 \pm 8,1$  % проти  $51,4 \pm 8,5$  %), і трирічної виживаності ( $44,4 \pm 8,3$  % проти  $31,4 \pm 7,9$  %) ( $\chi^2 = 2,3$ ,  $p = 0,1302$ ).

4. У результаті аналізу виживаності за локалізацією пухлини виявили кращі показники у разі злоякісних захворювань лівих відділів товстого кишківника щодо правих відділів: показник однорічної виживаності становив  $60,4 \pm 7,1$  % та  $43,5 \pm 10,3$  % відповідно за локалізацією; трирічної –  $39,6 \pm 7,1$  % та  $30,4 \pm 9,6$  % відповідно ( $\chi^2 = 0,74$ ,  $p = 0,3906$ ).

**Перспективи подальших досліджень.** Аналіз виживаності пацієнтів, прооперованих з приводу ускладнених форм раку ободової кишки, дає змогу оцінити віддалені результати лікування та визначити можливі причини зниження рівнів одно- та трирічної виживаності, що пов'язані з недосконалістю і хірургічного підходу, і етапу специфічного лікування цих хворих та наступності терапії загалом. Розв'язання наведених проблем дасть змогу значно покращити віддалені результати лікування пацієнтів з ускладненими формами раку товстого кишківника.

## Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР Запорізького державного медико-фармацевтичного університету: «Модифікація хірургічних аспектів лікування пацієнтів різних вікових груп в мирний та військовий час», держреєстрація № 0122U201230 (2022–2026).

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 16.02.2024

Після доопрацювання / Revised: 06.03.2024

Схвалено до друку / Accepted: 19.03.2024

## Відомості про авторів:

Кубрак М. А., д-р філософії (PhD), доцент каф. загальної хірургії та післядипломної хірургічної освіти Навчально-наукового інституту післядипломної освіти, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.  
ORCID ID: 0000-0003-4051-9336

Завгородній С. М., д-р мед. наук, професор, зав. каф. загальної хірургії та післядипломної хірургічної освіти Навчально-наукового інституту післядипломної освіти, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.  
ORCID ID: 0000-0003-3082-3406

Данилюк М. Б., канд. мед. наук, доцент каф. загальної хірургії та післядипломної хірургічної освіти Навчально-наукового інституту післядипломної освіти, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.  
ORCID ID: 0000-0003-4515-7522

## Information about the authors:

Kubrak M. A., MD, PhD, Associate Professor of the Department of General Surgery and Postgraduate Surgical Education, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Zavhorodnii S. M., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of General Surgery and Postgraduate Surgical Education, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Danyliuk M. B., MD, PhD, Associate Professor of the Department of General Surgery and Postgraduate Surgical Education, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

## References

1. Yakovtsova II, Yakimenko AS, Ivakhno IV, Danyliuk SV, Dolgaya OV, Chertenko TM. [Analysis of mortality of patients with colorectal cancer in Kharkiv's multidisciplinary hospitals]. *Klinichna onkologiya*. 2020;10(3):1-4. Ukrainian. doi: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.39-3.27380
2. Ukrainian cancer registry statistics. [Cancer in Ukraine, 2020–2021. Occupation, death, demonstration of oncological service]. Bulletin of National Cancer Registry of Ukraine. 2022;23. Ukrainian. Available from: [http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL\\_23/PDF/BULL\\_23.pdf](http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_23/PDF/BULL_23.pdf)
3. Kolesnik AP, Kolesnik IP, Kechedzhyev VV. [Survival analysis of elderly and senile patients with colon cancer of II–III stages]. *Modern Medical Technology*. 2019;(1):60-5. Russian. doi: 10.34287/MMT.1(40).2019.10
4. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-49. doi: 10.3322/caac.21660
5. Michailovich YI, Zvirych VV, Kolesnik OO. [Colorectal cancer screening as a consensus resolution to the problem of locally advanced colon and rectal cancer in Ukraine. Controversies and questions]. *Klinichna onkologiya*. 2017;(4):13-8. Ukrainian. Available from: <https://www.clinicaloncology.com.ua/wp/wp-content/uploads/2017/12/642.pdf>
6. Kubrak MA, Zavhorodnii SM, Danyliuk MB. [Problems of staging complicated forms of colon carcinoma in patients who were urgently operated in a general surgical hospital]. *Pathologia* 2023;20(1):45-9. Ukrainian. doi: 10.14739/2310-1237.2023.1.273868
7. Yang KM, Jeong MJ, Yoon KH, Jung YT, Kwak JY. Oncologic outcome of colon cancer with perforation and obstruction. *BMC gastroenterol*. 2022;22(1):247. doi: 10.1186/s12876-022-02319-5
8. Krogsgaard M, Kristensen HØ, Furnée EJ, Verkuil SJ, Rama NJ, Domingos H, et al. Life with a stoma across five European countries—a cross-sectional study on long-term rectal cancer survivors. *Support Care Cancer*. 2022;30(11):8969-79. doi: 10.1007/s00520-022-07293-y
9. Xu Z, Becerra AZ, Aquina CT, Hensley BJ, Justiniano CF, Boody C, et al. Emergent Colectomy Is Independently Associated with Decreased Long-Term Overall Survival in Colon Cancer Patients. *J Gastrointest Surg*. 2017;21(3):543-53. doi: 10.1007/s11605-017-3355-8



10. Antony P, Harnoss JC, Warschkow R, Schmied BM, Schneider M, Tarantino I, et al. Urgent surgery in colon cancer has no impact on survival. *J Surg Oncol*. 2019;119(8):1170-8. doi: [10.1002/jso.25469](https://doi.org/10.1002/jso.25469)
11. Aguiar Junior S, Oliveira MM, Silva DR, Mello CA, Calsavara VF, Curado MP. Survival of patients with colorectal cancer in a cancer center. *Arq Gastroenterol*. 2020;57(2):172-7. doi: [10.1590/S0004-2803.202000000-32](https://doi.org/10.1590/S0004-2803.202000000-32)
12. Li N, Lu B, Luo C, Cai J, Lu M, Zhang Y, et al. Incidence, mortality, survival, risk factor and screening of colorectal cancer: A comparison among China, Europe, and northern America. *Cancer Lett*. 2021;522:255-68. doi: [10.1016/j.canlet.2021.09.034](https://doi.org/10.1016/j.canlet.2021.09.034)
13. Coughlin SS. Social determinants of colorectal cancer risk, stage, and survival: a systematic review. *Int J Colorectal Dis*. 2020;35(6):985-95. doi: [10.1007/s00384-020-03585-z](https://doi.org/10.1007/s00384-020-03585-z)
14. Baidoun F, Elshiwiy K, Elkeraie Y, Merjaneh Z, Khoudari G, Sarmini MT, et al. Colorectal Cancer Epidemiology: Recent Trends and Impact on Outcomes. *Curr Drug Targets*. 2021;22(9):998-1009. doi: [10.2174/1389450121999201117115717](https://doi.org/10.2174/1389450121999201117115717)
15. Trewin-Nybråten CB, Larsen IK, Møller B, Heikkilä R. Hospital surgical volume and colorectal cancer survival in Norway: A nationwide cohort study. *Cancer epidemiol*. 2023;85:102404. doi: [10.1016/j.canep.2023.102404](https://doi.org/10.1016/j.canep.2023.102404)

# Симультанні операції у хворих із поєднаною патологією щитоподібної та прищитоподібної залози

Я. В. Телушко<sup>id</sup>A,B,C,D, К. О. Лобурець<sup>id</sup>E,F

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

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

**Ключові слова:**  
щитоподібна залоза,  
прищитоподібна залоза,  
гіперпаратиреоз,  
хірургічне лікування,  
симультанні операції, поєднана патологія.

**Патологія. 2024.**  
**Т. 21, № 1(60).**  
**С. 66-70**

**\*E-mail:**  
yv\_telushko@ukr.net

Поєднання патологій щитоподібної (ЩЗ) та прищитоподібної залози (ПЩЗ) – досить рідкісна комбінація захворювань, яку виявляють у 2,0–5,0 % хворих із тиреоїдною патологією, а в популяції загалом їх поєднання виявляють у менш ніж 0,1 % випадків.

**Мета роботи** – покращити діагностику та лікування хворих із поєднаною патологією щитоподібної та прищитоподібної залози.

**Матеріали і методи.** Ретроспективний аналіз охоплює період з січня 2013 до грудня 2023 року, коли обстежили та прооперували 912 пацієнтів із тиреоїдною патологією. Хворих обстежили відповідно до розробленого нами способу діагностики поєднаної хірургічної патології (патент на корисну модель № 128139, Україна). У структурі пацієнтів за статтю переважали жінки – 773 (84,8 %) особи проти 139 (15,2 %) чоловіків. Середній вік пацієнтів із групи дослідження становив  $54,9 \pm 11,7$  року.

**Результати.** Після обстеження у 201 (22,1 %) пацієнта виявлена поєднана хірургічна патологія. У 36 (17,9 %) із них як супутнє захворювання виявлено патологію ПЩЗ. У структурі паратиреоїдної патології у 35 (97,2 %) пацієнтів виявлено доброякісне ураження ПЩЗ, в 1 (2,8 %) випадку – рак прищитоподібної залози. У структурі основної тиреоїдної патології у 14 (38,9 %) хворих діагностовано багатовузловий еутиреоїдний зоб, у 4 (11,1 %) – мононодозний еутиреоїдний зоб, у 9 (25,0 %) – дифузний токсичний зоб, у 3 (8,3 %) – мононодозний токсичний зоб, у 6 (16,7 %) випадках – папілярний рак щитоподібної залози. Клінічні симптоми гіпаратиреозу виявлено у 21 (58,3 %) хворого після операції. У 3 (8,3 %) пацієнтів у післяопераційному періоді діагностована серома рани шиї. Летальних випадків не було.

**Висновки.** Використання розробленого способу діагностики поєднаної хірургічної патології дає змогу виявити у 22,1 % пацієнтів з ендокринними захворюваннями супутню хірургічну патологію, що потребує виконання симультанного оперативного втручання. У структурі поєднаної хірургічної патології у 17,9 % випадків діагностована комбінація захворювань ЩЗ і ПЩЗ. Виконання симультанного оперативного втручання з приводу поєднаної тиреоїдної патології та захворювань ПЩЗ не призводить до підвищення періопераційних ускладнень і летальності.

**Keywords:**  
thyroid gland,  
parathyroid gland,  
hyperparathyroidism,  
surgical treatment,  
simultaneous  
operations,  
concomitant  
pathology.

**Pathologia.**  
**2024;21(1):66-70**

## Simultaneous operations in patients with combined pathology of the thyroid and parathyroid glands

Ya. V. Tielushko, K. O. Loburets

The combination of thyroid and parathyroid gland pathology is a rather rare combination of diseases that occurs in 2.0–5.0 % of patients with thyroid pathology, and their combination in the population is less than 0.1 %.

**The aim of the study.** To improve the diagnosis and treatment of patients with combined pathology of the thyroid and parathyroid glands.

**Materials and methods.** The retrospective analysis covers the period from January 2013 to December 2023, during which 912 patients with thyroid pathology were examined and operated on. Examination of patients was carried out according to the method of diagnosis of combined surgical pathology developed by us (utility model patent No. 128139, Ukraine). The gender structure was dominated by female patients: 773 (84.8 %) and 139 (15.2 %). The average age of patients in the study group was  $54.9 \pm 11.7$  years.

**Results.** After the examination, combined surgical pathology was found in 201 (22.1 %) patients. In 36 (17.9 %) of them, the pathology of the prostate gland was detected as a concomitant disease. In the structure of parathyroid pathology in 35 (97.2 %) patients, a benign lesion of the prostate gland was detected, in 1 (2.8 %) – cancer of the parathyroid gland. In the structure of the main thyroid pathology, 14 (38.9 %) patients were diagnosed with multinodular euthyroid goiter, 4 (11.1 %) with mononodous euthyroid goiter, 9 (25.0 %) with diffuse toxic goiter, 3 (8, 3 %) – mononodous toxic goiter, 6 (16.7 %) – papillary thyroid cancer. Clinical symptoms of hypoparathyroidism were observed in 21 (58.3 %) patients after surgery. In 3 (8.3 %) patients, seroma of the neck wound was detected in the postoperative period. There were no fatalities.

**Conclusions.** The use of the developed method of diagnosing combined surgical pathology makes it possible to detect concomitant surgical pathology in 22.1 % of patients with endocrine diseases, which requires simultaneous operative intervention. In the structure of combined surgical pathology, in 17.9 % of cases, a combination of diseases of the thyroid gland and parathyroid gland was observed. Simultaneous surgical intervention for combined thyroid pathology and diseases of the thyroid gland does not lead to an increase in perioperative complications and mortality.

За даними Міністерства охорони здоров'я України, тиреоїдній патології належить перше місце серед всіх хірургічних ендокринних захворювань [1]. Захворювання прищитоподібної залози (ПЩЗ) діагностують у 1,0–3,0 % популяції, їх уперше виявляють у середньому в одного пацієнта на 5 000 населення [2]. У 20,0–30,0 % хворих, яких госпіталізують для оперативного лікування з приводу патології щитоподібної залози (ЩЗ), виявляють поєднані хірургічні захворювання, що можуть бути усунені шляхом симультанного оперативного втручання [3,4].

Поєднання патології ЩЗ і ПЩЗ – досить рідкісна комбінація захворювань, яку виявляють у 2,0–5,0 % хворих із тиреоїдною патологією, а в популяції загалом їх поєднання виявляють у менш ніж 0,1 % випадків [5].

Оскільки це доволі рідкісна комбінація патологій, опубліковано лише поодинокі роботи, де проаналізовано досить невелику кількість спостережень. Тому вважаємо за доцільне доповнити дані щодо діагностики та лікування пацієнтів із поєднанням тиреоїдних захворювань і патології ПЩЗ.

## Мета роботи

Покращити діагностику та лікування хворих із поєднаною патологією щитоподібної та прищитоподібної залози.

## Матеріали і методи дослідження

У період з січня 2013 до грудня 2023 року на базі хірургічного відділення КНП «Міська лікарня екстреної та швидкої медичної допомоги» ЗМР (м. Запоріжжя) та лікувально-діагностичного відділення № 3 Медичного центру «ВІЗУС» обстежили й прооперували 912 пацієнтів із тиреоїдною патологією.

Хворих обстежили відповідно до розробленого способу діагностики поєднаної хірургічної патології та вибору тактики оперативного втручання в пацієнтів із захворюваннями ендокринної системи (патент на корисну модель № 128139, Україна) [6]. Цей алгоритм діагностики передбачав 4 етапи.

На етапі 1 у пацієнтів із тиреоїдною патологією шляхом об'єктивного обстеження, збору скарг і даних анамнезу визначали можливі поєднані хірургічні захворювання.

На етапі 2 за допомогою лабораторних та інструментальних методів дослідження підтверджували чи спростовували наявність цього супутнього хірургічного захворювання.

У разі наявності поєднаної патології на етапі 3 здійснювали передопераційну діагностику відповідно до стандартів обстеження пацієнтів для планового оперативного втручання.

На етапі 4 (останній) за допомогою оцінювання ризиків ускладнень і летальності за шкалою P-POSSUM визначали можливість виконання симультанного оперативного втручання. У разі високого ризику за цією шкалою (оцінка за фізіологічною субшкалою понад 17 балів, за хірургічною субшкалою – понад 14 балів) пацієнту виконували ізольовану операцію з приводу основного захворювання.

До групи дослідження залучили пацієнтів, у яких, за результатами доопераційного обстеження, діагностована тиреоїдна патологія як основне хірургічне захворювання та котрі надали письмову інформовану згоду на участь. Критерії виключення – відмова пацієнтів із тиреоїдною патологією від доопераційного обстеження для виявлення поєднаного хірургічного захворювання.

Періопераційне обстеження пацієнтів здійснили в умовах клініко-діагностичного відділення КНП «Міська лікарня екстреної та швидкої медичної допомоги» ЗМР (м. Запоріжжя) та ТОВ «ДІАСЕРВІС» (м. Запоріжжя).

Усі лабораторні й інструментальні обстеження здійснили на сучасному повіреному обладнанні, що підтверджено відповідними сертифікатами.

У структурі пацієнтів за статтю переважали жінки – 773 (84,8 %) особи проти 139 (15,2 %) чоловіків. Середній вік пацієнтів із групи дослідження становив  $54,9 \pm 11,7$  року (табл. 1).

Під час роботи оцінювали показники рівня діагностування поєднаної хірургічної патології, здійснили структурний аналіз, вивчили кількість і структуру симультанних операцій, тривалість хірургічного втручання й анестезіологічного забезпечення, рівні періопераційних ускладнень і післяопераційної летальності.

Статистично результати опрацювали за допомогою сертифікованого комплексу комп'ютерних програм Statistica 13.0 (TIBCO Software Inc., ліцензія № JPZ804I382130ARCN10-J) та Microsoft Excel 2013 (ліцензія № 00331-10000-00001-AA404).

Дані в тексті і таблицях наведено як  $M \pm m$  (середнє арифметичне  $\pm$  стандартне відхилення), а також абсолютні ( $n$ ) та відносні величини (%).

Усі процедури, які здійснили під час дослідження, відповідали етичним стандартам інституційного дослідницького комітету, а також вимогам Гельсінської декларації 1964 року (зі змінами) та інших етичних стандартів.

## Результати

У результаті обстеження пацієнтів із групи дослідження у 201 (22,1 %) особи виявлено поєднану хірургічну патологію. У 36 (17,9 %) хворих із них як супутнє хірургічне захворювання виявлено патологію ПЩЗ.

У структурі паратиреоїдної патології в 35 (97,2 %) пацієнтів виявлено доброякісне ураження ПЩЗ – аденому / вузлову гіперплазію залоз із формуванням синдрому гіперпаратиреозу; в 1 (2,8 %) випадку діагностовано рак прищитоподібної залози. Середній рівень паратгормона становив  $114,7 \pm 27,3$  пг/мл, іонізованого кальцію –  $1,57 \pm 0,26$  ммоль/л.

У структурі основної тиреоїдної патології в 14 (38,9 %) хворих діагностовано багатовузловий еутиреоїдний зоб, у 4 (11,1 %) – монодозний еутиреоїдний зоб, у 9 (25,0 %) – дифузний токсичний зоб, у 3 (8,3 %) – монодозний токсичний зоб, у 6 (16,7 %) – папілярний рак щитоподібної залози (рис. 1).

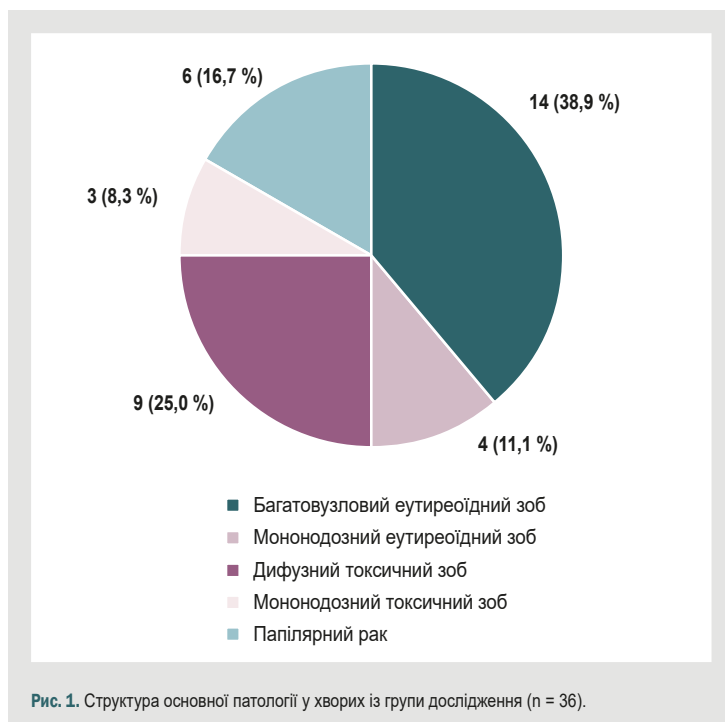
Симультанні оперативні втручання виконали всім 36 (100 %) хворим. Структуру операцій наведено в таблиці 2. Усі операції здійснили під загальною анестезією зі штучною вентиляцією легенів.

Таблиця 1. Структура групи пацієнтів із тиреоїдною патологією за віком

Вік	Кількість хворих (% від загальної кількості)
18–30 років	255 (27,9 %)
31–59 років	401 (44,0 %)
60–83 роки	256 (28,1 %)
Всього	912 (100,0 %)

Таблиця 2. Симультанні оперативні втручання у хворих із поєднаною хірургічною патологією щитоподібної та прищитоподібної залози

Обсяг оперативного втручання	Кількість хворих (% від загальної кількості прооперованих)
Тиреоїдектомія, центральна лімфодисекція + паратиреоїдектомія	5 (13,9 %)
Тиреоїдектомія + паратиреоїдектомія, центральна та лівобічна латеральна лімфодисекція	1 (2,8 %)
Тиреоїдектомія + паратиреоїдектомія	23 (63,9 %)
Гемітиреоїдектомія + паратиреоїдектомія	7 (19,4 %)



Обсяг оперативного втручання на щитоподібній залозі визначали відповідно до стандартів ATA у разі доброякісної патології, NCCN – при папілярному раку щитоподібної залози. Оперативні втручання здійснили за загальноприйнятою методикою.

Хірургічні операції на прищитоподібній залозі у разі доброякісної патології виконали в обсязі паратиреоїдектомії зміненої залози та ревізії решти незмінених залоз.

У пацієнта з раком прищитоподібної залози додатково виконана лімфатична дисекція центральної та латеральної груп лімфовузлів шиї з боку ураження.

Середня тривалість оперативного втручання становила  $102,9 \pm 27,6$  хвилини, анестезіологічного забезпечення –  $128,4 \pm 32,8$  хвилини.

У післяопераційному періоді всі пацієнти перебували на лікуванні в хірургічному відділенні. Консерватив-

на терапія передбачала призначення знеболювальних препаратів, одноразове інтраопераційне введення антибактеріальних препаратів із профілактичною метою, інфузійну терапію за необхідності, враховуючи гемо-, гідробаланс. Пацієнти з радикальними оперативними втручаннями на щитоподібній залозі отримували замісну терапію препаратами левотироксину в дозі 1,4–1,8 мкг/кг маси тіла.

На 1 добу післяопераційного періоду в усіх пацієнтів із симультанними оперативними втручаннями на ЩЗ і ПЩЗ здійснили контроль рівнів паратгормона й іонізованого кальцію крові.

У післяопераційному періоді у 24 (66,7 %) пацієнтів із групи дослідження виявлено зменшення рівня паратгормону нижче за 3,0 пг/мл. У 5 (13,9 %) хворих рівень паратгормона становив 3,0–12,0 пг/мл. У 7 (19,4 %) пацієнтів паратиреоїдний гормон відповідав референтним значенням – 12,0–65,0 пг/мл.

Середній рівень іонізованого кальцію крові становив  $1,14 \pm 0,34$  ммоль/л.

Клінічні симптоми гіпаратиреозу визначили у 21 (58,3 %) хворого. Усі ці пацієнти під час перебування на стаціонарному лікуванні одержували парентеральні препарати кальцію (кальцію глюконат) в дозі 1000 мг двічі на добу протягом 3 діб; надалі поступово переходили на таблетовані препарати кальцію в комбінації з вітаміном D3 (холекальциферолом) у дозі 1000 мг кальцію та 800 МО вітаміну D3 тричі на добу протягом щонайменше 4 тижнів.

Середня тривалість перебування хворих у стаціонарі становила  $7,9 \pm 1,8$  доби.

Через 4 тижні здійснили контроль рівнів паратгормона, іонізованого кальцію та вітаміну D3 (25(OH)D) крові. Відповідно до результатів лабораторних досліджень відкорегували дози таблетованих препаратів кальцію та вітаміну D3 або скасували приймання препаратів, якщо рівні паратгормона відновилися.

Показник паратгормона досяг референтних значень у середньому через 3–5 місяців після хірургічного втручання. Ці післяопераційні зміни паратиреоїдного гормону трактували як транзиторний гіпаратиреоз. Явища стійкого гіпаратиреозу не зафіксовані.

У 3 (8,3 %) пацієнтів із групи дослідження в післяопераційному періоді виявлена серома післяопераційної рани шиї. Хворим виконали від 1 до 3 пункцій сероми з видаленням її вмісту. На контрольному УЗД шиї рідинне скупчення не виявили. Усі ці пацієнти виписані з відділення у задовільному стані під нагляд хірурга й ендокринолога за місцем проживання.

Летальних випадків після симультанних оперативних втручань у групі дослідження не було.

## Обговорення

Усе частіше у науковій літературі наводять дані щодо симультанних оперативних втручання як методу лікування хворих із поєднаними хірургічними патологіями [7]. Втім відсоток їх виконання залишається невеликим, становить 1,5–9,0 % та прямо залежить від частоти діагностування суміжних хірургічних захворювань у цих пацієнтів [8,9].

Проблема недостатнього рівня симультанних операцій спричинена низкою ключових факторів: неповним обстеженням хворого в передопераційному періоді, недостатнім рівнем інтраопераційної ревізії, завищенням ступеня операційного ризику, небажанням хірурга брати на себе додаткову відповідальність за можливе невдале завершення операції у разі збільшення її обсягу, відсутністю доопераційної згоди хворого на симультанне хірургічне втручання [10,11].

Сучасні можливості діагностичних методів, покращення анестезіологічного забезпечення, поширення мініінвазивних методів лікування та вдосконалення лапароскопічних технологій, розроблення новітніх методів відкритих хірургічних втручань і реабілітаційних заходів сприяють впровадженню симультанних операцій у хірургічну практику [12,13].

Поєднання патології ЩЗ і ПЩЗ мають спорадичний характер – ця комбінація є досить рідкісною в практиці ендокринного хірурга. Крім того, у низці випадків симультанні операції з приводу такої поєднаної патології незаплановані, пов'язані з інтраопераційним виявленням на фоні тиреоїдної патології збільшеної прищитоподібної залози [14].

Саме тому чимало авторів рекомендують розширювати стандартні протоколи діагностики ендокринної патології, що спрямовані на виявлення основного захворювання, доповнюючи їх додатковими інструментальними та лабораторними методами обстеження [15].

Виконання симультанного оперативного втручання у хворих із поєднаною патологією ЩЗ і ПЩЗ дослідники визначають як оптимальний варіант хірургічного лікування, адже така операція не потребує додаткових доступів, незначно збільшує тривалість операції та анестезіологічного забезпечення, при цьому не подовжуючи час перебування пацієнта у стаціонарі [16].

Відомо, що в післяопераційному періоді у хворих після симультанних операцій з приводу захворювань ЩЗ і ПЩЗ не збільшується рівень хірургічних ускладнень (1,0–9,0%), післяопераційного гіпаратиреозу (36,0–85,0%) та летальності (0,5–1,5%) [17,18].

Результати, що одержали під час нашого дослідження, корелюють із даними інших авторів.

## Висновки

1. Використання розробленого способу діагностики поєднаної хірургічної патології дає змогу виявити у 22,1% пацієнтів з ендокринними захворюваннями супутню хірургічну патологію, що потребує виконання симультанного оперативного втручання.

2. У структурі поєднаної хірургічної патології у 17,9% випадків діагностована комбінація захворювань щитоподібної та прищитоподібної залоз.

3. Виконання симультанного оперативного втручання з приводу поєднаної тиреоїдної патології та захворювань прищитоподібної залози є ефективним методом лікування цього поєднаного захворювання, що не спричиняє підвищення рівнів періопераційних ускладнень, післяопераційного гіпаратиреозу та летальності.

**Перспективи подальших досліджень.** Розроблений спосіб діагностики та вибору тактики лікування хворих із поєднаними хірургічними захворюваннями ендокринної системи та інших органів показав свою практичну цінність, ефективність та універсальність у разі комбінації патологій різних видів. Використання цього методу в практичній діяльності сприятиме підвищенню рівня діагностування суміжної хірургічної патології, а отже збільшить кількість симультанних операцій у хворих із поєднаними хірургічними захворюваннями.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 29.02.2024

Після доопрацювання / Revised: 15.03.2024

Схвалено до друку / Accepted: 19.03.2024

## Відомості про авторів:

Телушко Я. В., канд. мед. наук, доцент каф. медицини катастроф, військової медицини та нейрохірургії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.  
ORCID ID: 0000-0002-0745-6698

Лобурець К. О., лікар-інтерн 3 року навчання, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.  
ORCID ID: 0009-0008-7843-2408

## Information about the authors:

Tielushko Ya. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Disaster Medicine, Military Medicine and Neurosurgery, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Loburets K. O., MD, 3<sup>rd</sup> year intern, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

## References

- Li Q, Xu XZ, Shi JH. Synchronous parathyroid adenoma, papillary thyroid carcinoma and thyroid adenoma in pregnancy: A case report. *World J Clin Cases*. 2020;8(21):5426-31. doi: 10.12998/wjcc.v8.i21.5426
- Ponce de León-Ballesteros G, Velázquez-Fernández D, Hernández-Calderón FJ, Bonilla-Ramírez C, Pérez-Soto RH, Pantoja JP, et al. Hypoparathyroidism After Total Thyroidectomy: Importance of the Intraoperative Management of the Parathyroid Glands. *World J Surg*. 2019;43(7):1728-1735. doi: 10.1007/s00268-019-04987-z
- Zhao B, Chen S, Dai X, Gao F, Xie P, Wang S, et al. Secondary hyperparathyroidism combined with thyroid disease. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102(50):e36514. doi: 10.1097/MD.00000000000036514
- Lin SY, Lin WM, Lin CL, Yang TY, Sung FC, Wang YH, et al. The relationship between secondary hyperparathyroidism and thyroid cancer in end stage renal disease: a population based cohort study. *Eur J Intern Med*. 2014;25(3):276-80. doi: 10.1016/j.ejim.2014.01.001
- Ma J, Mao Z, Yao Y, Lu Y, Wang H, Yang Y, et al. Coexistence of papillary thyroid carcinoma in secondary hyperparathyroidism. *BMC Surg*. 2021;21(1):335. doi: 10.1186/s12893-021-01330-z
- Zavgorodniy S, Kubrak M, Rylov A, Danilyk M. [Diagnostic algorithm in combined surgical pathology in patients with diseases of endocrine system]. *Mizhnarodnyi endokrynolohichnyi zhurnal*. 2017;13(8):591-5. Ukrainian. doi: 10.22141/2224-0721.13.8.2017.119276
- Notarfranchi L, Marchica V, Dalla Palma B, Pelagatti L, Burroughs-Garcia J, Pedrazzoni M, et al. Concomitant Primary Hyperparathyroidism in Patients with Multiple Myeloma: A Possible Link? *Acta Haematol*. 2021;144(3):302-7. doi: 10.1159/000509768
- Ferriere A, Schwartz P, Haissaguerre M, Hindié E, Tabarin A. Functional imaging of concomitant lingual thyroid and parathyroid adenoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46(5):1201-2. doi: 10.1007/s00259-019-04283-x
- Wang Y, Cai S, Liu H, Zhao RN, Lai XJ, Lv K, et al. Parathyroid disorder and concomitant thyroid cancer in patients with multiple endocrine neoplasia type 1: A retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(36):e27098. doi: 10.1097/MD.00000000000027098

10. Zavorodniy SM, Kubrak MA, Danilyk MB, Rylov AI. [Diagnostics of combined surgical pathology as a predictor of level of simultaneous operations]. *Bulletin of problems biology and medicine*. 2019;2(1):120-5. Russian. doi: [10.29254/2077-4214-2019-2-1-150-120-125](https://doi.org/10.29254/2077-4214-2019-2-1-150-120-125)
11. Hill KA, Yip L, Carty SE, McCoy KL. Concomitant Thyroid Cancer in Patients with Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 Undergoing Surgery for Primary Hyperparathyroidism. *Thyroid*. 2019;29(2):252-7. doi: [10.1089/thy.2017.0675](https://doi.org/10.1089/thy.2017.0675)
12. Zavorodniy SM, Kubrak MA, Danilyk MB, Rylov AI. [Comparison of results of treatment of patients after simultaneous and isolated operations]. *Bulletin of problems biology and medicine*. 2019;3:101-4. Ukrainian. doi: [10.29254/2077-4214-2019-3-152-101-104](https://doi.org/10.29254/2077-4214-2019-3-152-101-104)
13. Yang J, Zhang J, Bi JL, Weng WW, Dong MJ. Simultaneous intrathyroidal parathyroid adenomas and multifocal papillary thyroid carcinoma in a patient with kidney transplantation: a case report. *BMC Nephrol*. 2019;20(1):405. doi: [10.1186/s12882-019-1600-y](https://doi.org/10.1186/s12882-019-1600-y)
14. Edafe O, Debono M, Tahir F, Balasubramanian SP. Simultaneous presentation of parathyroid carcinoma, papillary thyroid cancer and ACTH-independent hypercortisolism due to benign cortical adenoma. *BMJ Case Rep*. 2019;12(9):e230438. doi: [10.1136/bcr-2019-230438](https://doi.org/10.1136/bcr-2019-230438)
15. Libánský P, Adámek S, Broulík P, Fialová M, Šedý J, Tvrdoň J, et al. Concomitant thyroid disease in patients operated for primary hyperparathyroidism. *Rozhl Chir*. 2021 Winter;100(1):17-20. English. doi: [10.33699/PIS.2021.100.1.17-20](https://doi.org/10.33699/PIS.2021.100.1.17-20)
16. Wright MC, Jensen K, Mohamed H, Drake C, Mohsin K, Monlezun D, et al. Concomitant thyroid disease and primary hyperparathyroidism in patients undergoing parathyroidectomy or thyroidectomy. *Gland Surg*. 2017;6(4):368-74. doi: [10.21037/gs.2017.04.01](https://doi.org/10.21037/gs.2017.04.01)
17. Wright MC, Jensen K, Mohamed H, Drake C, Mohsin K, Monlezun D, et al. Concomitant thyroid disease and primary hyperparathyroidism in patients undergoing parathyroidectomy or thyroidectomy. *Gland Surg*. 2017;6(4):368-74. doi: [10.21037/gs.2017.04.01](https://doi.org/10.21037/gs.2017.04.01)
18. Morris R, Yen TW, Doffek K, Carr AA, Wilson SD, Evans DB, et al. Concurrent endocrine and other surgical procedures: an institutional experience. *J Surg Res*. 2017;211:107-13. doi: [10.1016/j.jss.2016.12.013](https://doi.org/10.1016/j.jss.2016.12.013)

# Особливості формування якості життя в дітей із порушенням функцій зору

Л. І. Денисюк  \*1,2

<sup>1</sup>Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ, <sup>2</sup>Київська міська клінічна офтальмологічна лікарня «Центр мікрохірургії ока», м. Київ, Україна

Актуальність дослідження зумовлена важливістю повноцінного здорового зорового сприйняття для якісного життя і працездатності в дитячому віці. Згідно з висновками міжнародних експертів, визначають тенденцію до поширення офтальмологічної патології; за прогностичними розрахунками, до 2050 року майже третина населення планети матиме порушення функцій зору, і переважна більшість випадків буде діагностована в дитячому віці.

**Мета роботи** – вивчення змін якості життя дітей різного віку, її компонентів, що продовжують формуватися під час дитинства, під впливом діагностованої офтальмологічної патології.

**Матеріали і методи.** Вивчили результати соціологічного дослідження за адаптованими версіями стандартизованого опитувальника Children's Visual Function Questionnaire (CVFQ). Використали такі методи: медико-статистичний, аналітико-синтетичний, соціологічного опитування. Медико-статистичний передбачав розрахунок середньоквадратичного відхилення ( $\sigma$  – сигми) та стандартизованих значень компонентів формування оцінки якості життя (згідно з інструкціями опрацювання результатів стандартизованого опитувальника CVFQ).

**Результати.** Розділи опитувальника CVFQ охоплюють шість основних категорій якості життя дітей: самосприйняття загального стану здоров'я; самооцінку стану зору; вміння; стан особистості; взаємопідтримку та вплив на родину / сім'ю; обмеження внаслідок лікування. Загалом адаптована версія анкети для дітей віком до 3 років містила 35 запитань, а для дітей, старших за 3 роки, – 40 запитань. До основної групи залучили 788 осіб: 380 (48,2 %) мали дітей віком до 3 років, 408 (51,8 %) – понад 3 роки. До контрольної групи залучили 590 осіб: 260 (44,1 %) мали дітей віком до 3 років, 330 (55,9 %) – дітей, старших за 3 роки. Результати дослідження доводять перспективи реалізації медико-профілактичних стратегій під час надання первинної та спеціалізованої офтальмологічної медичної допомоги, беручи до уваги вагомий вплив офтальмопатології на формування компонентів якості життя у дітей різного віку. Доведено, що поширеність офтальмологічної патології зростає з віком.

**Висновки.** Важливе медико-соціальне значення розладів зорових функцій у різному віці потенційно загрожує виникненням інвалідності, порушенням соціалізації та працездатності офтальмологічних хворих. Медико-соціальне значення хвороб ока, що нині збільшується, ставить нові вимоги щодо організації надання офтальмологічної допомоги різним групам населення.

## Ключові слова:

офтальмологічна патологія, порушення функцій зору, діти, якість життя, організація надання медичної допомоги.

## Патологія. 2024.

Т. 21, № 1(60).  
С. 71-76

## \*E-mail:

eye\_ec@health.kiev.ua

## Features of quality of life formation in children with visual impairments

L. I. Denysiuk

The relevance of the study is determined by the importance of complete healthy visual perception for quality of life and productivity in childhood. Prognostic calculations by international experts indicate increasing trends in the prevalence of ophthalmic pathology, with projections suggesting that by 2050, practically one-third of the world's population will have visual impairments, the vast majority of which are diagnosed in childhood.

**Aim.** To study changes in the quality of life of children of different ages, its components, which continue to form during childhood under the influence of diagnosed ophthalmic pathology.

**Materials and methods.** We analyzed the results of a sociological study using adapted versions of the standardized Children's Visual Function Questionnaire (CVFQ). Research methods included: medical-statistical, analytical-synthetic, sociological survey. The medical-statistical method involved calculating the standard deviation ( $\sigma$  – sigma) and standardized values of life quality assessment components (according to the CVFQ standardized questionnaire processing instructions).

**Results.** The sections of CVFQ cover six main categories of children's quality of life: self-perception of general health status; self-assessment of vision; skills; personality status; support and family impact; treatment-related restrictions. In total, the adapted questionnaire version for children up to 3 years old contained 35 questions, and for children older than 3 years old, 40 questions. The main group included 788 individuals (of which 380 (48.2 %) had children under 3 years old and 408 (51.8 %) had children over 3 years old). The control group included 590 individuals (260 (44.1 %) had children under 3 years old and 330 (55.9 %) had children over 3 years old).

The research results prove the prospects of implementing medical-preventive strategies in providing primary and specialized ophthalmic medical care, considering the significant impact of ophthalmic pathology on the formation of quality of life components in children of different ages. It is proven that the prevalence of ophthalmic pathology increases with the age of children.

**Conclusions.** The significant medical and social importance of visual function disorders at different ages potentially threatens disability, socialization disorders, and productivity of ophthalmic patients. The growing medical and social significance of eye diseases nowadays imposes updated requirements for organizing the provision of ophthalmic care to various segments of the population.

## Keywords:

ophthalmic pathology, visual impairment, children, quality of life, organization of medical care.

## Pathologia.

2024;21(1):71-76

Експерти Всесвітньої організації охорони здоров'я прогнозують зростання навантаження на зоровий аналізатор людини у зв'язку з бурхливим технічним прогресом, розвитком і все ширшим впровадженням ІТ-технологій у буденне життя, навчання та спілкування людей різного віку.

За результатами наукових досліджень, у всьому світі продовжить зростати кількість пацієнтів з міопією. До 2050 року ця кількість, за прогнозними розрахунками, зросте до 4,8 млрд осіб. Поширеність міопії прямо пов'язана зі зростанням кількості випадків міопії середнього та високого ступенів, для яких характерними є такі ускладнення, як зміни на сітківці, відшарування сітківки, макулопатія та зміни диска зорового нерва [1,2,3,4,5,6,7,8,9,10]. У разі міопії високого ступеня ускладненим є перебіг глаукоми та катаракти. Саме тому під час діагностики міопії необхідно знаходити індивідуальну стратегію ефективного спостереження за пацієнтом, що дасть змогу запобігати прогресуванню патології [1,3,5].

У дитячому віці (7–14 років) діагностують найбільшу кількість випадків міопії. Ця патологія, діагностована в ранньому дитячому віці, внаслідок більшої тривалості періоду прогресування, доведено частіше призводить до формування аномалій рефракції високого ступеня з характерними ускладненнями та змінами на очному дні – міопічної дегенерації жовтої плями. Тому саме вік дитини, коли вперше діагностовано міопію, та тривалість її прогресування є головними прогностичними факторами розвитку міопії високого ступеня. Розвиток аномалій рефракції, як-от міопії, без належної корекції позначається на формуванні фізичного, психічного та емоційного компонентів якості життя дитини [7,8,9].

У численних публікаціях показано, що поширеність міопії зростає з віком дітей. Так, у Shandong Children Eye Study встановлено: поширеність міопії збільшилася серед обстежених віком 17 років порівняно з дітьми віком 4 роки (84,6 % проти 1,76 %). Втім, не вивчено зміни якості життя дітей, їхньої здатності до опанування різних навичок, не досліджено особливості формування фізичного та психоемоційного компонентів якості життя. Це стало обґрунтуванням доцільності дослідження, що здійснили.

## Мета роботи

Вивчення змін якості життя дітей різного віку, її компонентів, що продовжують формуватися під час дитинства, під впливом діагностованої офтальмологічної патології.

## Матеріали і методи дослідження

Матеріали для дослідження – результати соціологічного дослідження за адаптованими версіями стандартизованого опитувальника Children's Visual Function Questionnaire (CVFQ). Розділи цього опитувальника охоплюють шість основних категорій якості життя дітей: самосприйняття загального стану здоров'я; самооцінку стану зору; вміння; стан особистості; взаємодопоміжки та вплив на родину / сім'ю; обмеження внаслідок лікування.

Тривалий пошук та обрання інструмента для соціологічного дослідження зумовлені необхідністю вивчення якості життя дітей, які, особливо в ранньому віці, не здатні самостійно відповідати на поставлені запитання. Використання стандартизованого підходу до самооцінювання батьками зорових функцій дитини віком до 3 років і в старших за 3 роки, відповідно до міжнародних вимог щодо вивчення якості життя дітей, дало змогу реалізувати поставлені завдання для досягнення мети роботи.

Загалом адаптована версія анкети для дітей віком до 3 років містила 35 запитань, а для дітей, старших за 3 роки, – 40 запитань. До основної групи залучили 788 осіб: 380 (48,2 %) мали дітей віком до 3 років, 408 (51,8 %) – понад 3 роки. До контрольної групи залучили 590 осіб: 260 (44,1 %) мали дітей віком до 3 років, 330 (55,9 %) – дітей, старших за 3 роки.

Середній вік дітей на час опитування в групі обстежених віком до 3 років становив в основній групі  $2,02 \pm 0,29$  року, в контрольній –  $1,90 \pm 0,53$  року. У групі респондентів-батьків, які мали дітей віком понад 3 роки, середній вік дітей перевищував 8 років ( $8,3 \pm 3,0$  року в основній та  $8,5 \pm 3,5$  року в контрольній групі).

Респонденти з основної групи – батьки, які разом з дітьми різного віку зверталися по медичну допомогу (до дитячого офтальмолога поліклінічного відділення Київської міської клінічної офтальмологічної лікарні «Центр мікрохірургії ока»). Під час консультації цим дітям підтверджено діагноз хвороб ока та додаткового апарату.

Критерії залучення респондентів до основної групи – встановлений у дитини діагноз офтальмологічного захворювання із перебігом понад 3 місяці; відсутність у дитини некомпенсованого супутнього хронічного захворювання.

Батьків дітей, яким здійснили оперативне втручання з приводу захворювань ока та його додаткового апарату з часовим проміжком менше за 3 місяці, а також батьків дітей з діагностованим іншим хронічним не офтальмологічним захворюванням до участі у дослідженні не запрошували.

Респонденти з контрольної групи – батьки, які разом з дітьми різного віку зверталися по медичну допомогу (до дитячого офтальмолога поліклінічного відділення Київської міської клінічної офтальмологічної лікарні «Центр мікрохірургії ока») з профілактичною метою, не маючи встановленого діагнозу патології хвороб ока та його додаткового апарату. У цих дітей не виявлено некомпенсованого супутнього хронічного захворювання, а також не було об'єктивних змін і скарг на порушення функцій зору.

Методи дослідження: медико-статистичний, аналітико-синтетичний, соціологічний опитування. Медико-статистичний передбачав обрахунок середньоквадратичного відхилення ( $\sigma$  – сигма) та стандартизованих значень компонентів формування оцінювання якості життя (згідно з інструкціями опрацювання результатів стандартизованого опитувальника CVFQ). Програмне забезпечення, яке використали для опрацювання результатів, що отримали від респондентів, – статистичні пакети програм Statistica 8.0 та Microsoft Excel.



**Таблиця 1.** Результати опитування за адаптованою версією стандартизованого опитувальника The Children's Visual Function Questionnaire (діти віком до 3 років)

Субшкала	Контрольна група		Основна група	
	Стандартизоване значення	Сигма ( $\sigma$ )	Стандартизоване значення	Сигма ( $\sigma$ )
Самосприйняття загального стану здоров'я	0,84	0,18	0,57	0,18
Загальна самооцінка стану зору	0,89	0,13	0,55	0,17
Вміння	0,96	0,08	0,82	0,17
Стан особистості	0,80	0,11	0,72	0,13
Взаємовплив на сім'ю	0,77	0,2	0,51	0,17
Обмеження внаслідок лікування	1,00	0	0,69	0,18

**Таблиця 2.** Результати опитування за адаптованою версією стандартизованого опитувальника The Children's Visual Function Questionnaire (діти віком понад 3 роки)

Субшкала	Контрольна група		Основна група	
	Стандартизоване значення	Сигма ( $\sigma$ )	Стандартизоване значення	Сигма ( $\sigma$ )
Самосприйняття загального стану здоров'я	0,79	0,22	0,58	0,21
Загальна самооцінка стану зору	0,82	0,13	0,58	0,15
Вміння	0,76	0,21	0,60	0,16
Стан особистості	0,80	0,13	0,69	0,12
Взаємовплив на сім'ю	0,80	0,23	0,62	0,15
Обмеження внаслідок лікування	0,99	0,14	0,70	0,20

## Результати

Аналіз первинних даних (за результатами спланованого та проведеного соціологічного дослідження) виявив відмінності у структурі діагностованої офтальмологічної патології в двох вікових групах дітей (віком до 3 років і старших за 3 роки).

Так, серед нозологій класу хвороб ока та його додаткового апарату, з якими діти віком до 3 років визначені до основної групи, переважно більшість (92,9 %) становили аномалії рефракції: міопія (31,1 %), гіперметропія (22,9 %), астигматизм (5,6 %), косоокість (23,3 %), амбліопія (2,6 %), дакриоцистит новонароджених (7,40 %). У дітей віком понад 3 роки з основної групи структура діагностованої офтальмологічної патології також представлена аномаліями рефракції: міопією (41,2 %), гіперметропією (14,0 %), астигматизмом (9,7 %), косоокістю (20,9 %), амбліопією (5,6 %), дакриоциститом (0,8 %), халазіоном (1,9 %).

Зауважимо, що під час опитування батьків дітей віком до 3 років за субшкалами «Вміння» ( $0,96 \pm 0,08$  у контрольній проти  $0,82 \pm 0,17$  в основній групі) та «Стан особистості» ( $0,80 \pm 0,11$  у контрольній проти  $0,72 \pm 0,13$  в основній групі) виявлена незначна різниця – у дітей із контрольної групи (без офтальмологічної патології) встановлено дещо вищі показники якості життя (табл. 1).

Це дає підстави зробити висновок, що наявність офтальмологічної патології в дітей віком до 3 років впливає на формування компонентів їхньої якості життя, але за субшкалами «Вміння» та «Стан особистості» він дуже помірний. Отже, медичні втручання (лікувально-діагностичні призначення, корекція та ефективна стратегія запобігання прогресуванню офтальмологічного захворювання з розладами функцій зору) зможуть «пом'якшити» вплив наявної проблеми з порушенням функцій зору в дитини з її дорослішанням після 3 років. І навпаки, незважаючи

на ранній дитячий вік (до 3 років), офтальмологічна патологія істотно впливає на компоненти якості життя дітей, особливо за субшкалами «Обмеження внаслідок лікування», «Загальна самооцінка стану зору» та «Взаємовплив на сім'ю». Це суттєво позначилося на самосприйнятті загального стану здоров'я дитини через її проблеми з порушенням зорових функцій.

Аналіз результатів опитування у контрольній та основній групах дітей, старших за 3 роки, виявив ще більшу різницю за шкалами «Загальна самооцінка стану зору» ( $0,82 \pm 0,13$  у контрольній проти  $0,58 \pm 0,15$  в основній групі дітей віком понад 3 роки), «Самосприйняття загального стану здоров'я» ( $0,79 \pm 0,22$  в контрольній проти  $0,58 \pm 0,21$  в основній групі), «Взаємовплив на сім'ю» ( $0,80 \pm 0,23$  в контрольній проти  $0,62 \pm 0,15$  в основній групі) та «Обмеження внаслідок лікування» ( $0,99 \pm 0,14$  у контрольній проти  $0,70 \pm 0,20$  в основній групі) (табл. 2).

Разом із цим, у дітей, старших за 3 роки (середній вік перевищував 8 років в обох групах), наявність офтальмологічної патології істотно впливала на зниження якості життя за субшкалами «Стан особистості» ( $0,80 \pm 0,13$  у контрольній проти  $0,69 \pm 0,12$  в основній групі) та «Вміння» ( $0,76 \pm 0,21$  у контрольній проти  $0,60 \pm 0,16$  в основній групі).

При характеристиці вмінь дитини під час опитування у групі дітей віком до 3 років батьки звертали увагу на те, що порушення функцій зору дещо зменшує можливість швидко і вправно рухатися ( $0,69 \pm 0,21$  в основній проти  $0,82 \pm 0,21$  в контрольній групі), знаходити необхідні речі в шафі та на полиці ( $0,62 \pm 0,23$  в основній проти  $0,88 \pm 0,16$  в контрольній групі), заважає впізнавати обличчя друзів, родичів ( $0,80 \pm 0,27$  в основній проти  $0,98 \pm 0,06$  в контрольній групі), заважає дитині вчитися ходити, бігати, стрибати і перестрибувати ( $0,70 \pm 0,24$  в основній проти  $0,94 \pm 0,12$  в контрольній групі).

Оцінюючи наведені вміни під час опитування батьків дітей, старших за 3 роки, в основній групі виявили значно більший вплив порушень функцій зору на формування компонентів якості життя дитини. Цей вплив зумовив особливу тривогу батьків щодо змоги дитини читати, дивитися телевизор і керувати автомобілем у майбутньому ( $0,30 \pm 0,24$  в основній проти  $0,86 \pm 0,22$  в контрольній групі). Порушення функцій зору негативно впливало на ходу дитини ( $0,67 \pm 0,23$  в основній групі), ускладнювало пошук речей в шафі або на полиці ( $0,64 \pm 0,21$ ), спричиняло певні труднощі у побуті ( $0,65 \pm 0,26$ ).

Значно відрізнялася оцінка складових якості життя дітей із патологією органа зору, які старші за 3 роки, за субшкалою «Стан особистості». Порушення функцій зору зменшувало здатність дитини знаходити спільну мову з однолітками та друзями ( $0,68 \pm 0,19$  в основній проти  $0,78 \pm 0,16$  у контрольній групі), формувало стримане бажання гратися з іншими дітьми та друзями ( $0,75 \pm 0,20$  в основній проти  $0,88 \pm 0,14$  у контрольній групі), здатність опановувати креслення, малювання або виявляти інші мистецькі активності ( $0,62 \pm 0,25$  в основній проти  $0,76 \pm 0,25$  в контрольній групі).

Незалежно від віку дитини батьки однаково часто визначали своє занепокоєння та хвилювання щодо зору дитини ( $0,28 \pm 0,22$  в основній групі дітей віком до 3 років і  $0,19 \pm 0,21$  в основній групі дітей, старших за 3 роки).

Батьки вимушені приділяти більше уваги турботам, що пов'язані з порушенням функцій зору у дитини, зокрема на виконання лікарських призначень ( $0,46 \pm 0,31$  в основній групі дітей, молодших за 3 роки, та  $0,51 \pm 0,34$  в основній групі дітей віком понад 3 роки).

Результати дослідження підтверджують дані інших наукових досліджень щодо збільшення питомої ваги аномалій рефракції, зокрема міопії, з віком. Так, за даними нашого дослідження, питома вага міопії в основній групі дітей віком до 3 років становила  $31,10 \pm 3,20$  %, а в основній групі дітей, старших за 3 роки (середній вік –  $8,3 \pm 3,0$  року), –  $41,20 \pm 2,39$  %.

Порівняння обчислених стандартизованих значень за основними субшкалами складових характеристики якості життя дітей, в яких діагностовано порушення зорових функцій, показало відмінності значень, що встановлені в основній і контрольній групах обстежених віком і до 3 років, і понад 3 роки. Аналізуючи результати порівняння відповідей у віковій групі дітей віком до 3 років, виявили найбільші розбіжності значень в основній і контрольній групі опитаних за субшкалами «Самосприйняття загального стану здоров'я» ( $0,84 \pm 0,18$  у контрольній проти  $0,57 \pm 0,18$  в основній групі) та «Загальна самооцінка стану зору» ( $0,89 \pm 0,13$  в контрольній проти  $0,55 \pm 0,17$  в основній групі). Цілком очікуваними виявилися різниці стандартизованих значень за субшкалою «Обмеження внаслідок лікування» в контрольній групі, де діти не мали офтальмологічної патології ( $1,0$ ) та в основній групі ( $0,69 \pm 0,18$ ), а також за субшкалою «Взаємовплив на сім'ю» ( $0,71 \pm 0,20$  у контрольній та  $0,51 \pm 0,17$  в основній групі).

## Обговорення

У сучасних умовах постаріння населення планети визначають зростання попиту на медичні послуги, зокрема офтальмологічні. Підсумки реалізації Глобального плану дій із запобігання порушенням зору в світі (2010–2019 рр.) показали, що поставлені світові цілі (скорочення на 25 % катаракти та некорегованих аномалій рефракції) досягнуто не повністю. Оприлюднені в науковій літературі прогностичні розрахунки свідчать про високу ймовірність наступного збільшення поширеності офтальмологічної патології в світі. До 2050 року майже третина населення планети матиме офтальмопатологію, і переважна більшість випадків буде діагностована в дитячому віці. Проблема зберігатиме актуальність, оскільки продовжується збільшення кількості дітей із порушенням зору, слабозорістю та сліпотою. Ці тенденції потребуватимуть від місцевих служб охорони здоров'я застосування ефективних стратегій щодо запобігання стрімкому розвитку таких тенденцій [11, 12].

Порушення функцій зору з дитинства, в час повної діджиталізації та широкого поширення ІТ-технологій у навчальному процесі, позначається на фізичному, психоемоційному розвитку дитини, її здатності навчатися та здобувати професійні знання і навички в майбутньому. В дітей із порушенням зору частіше визначали низький рівень фізичної активності, надлишкову масу тіла й ожиріння. Результати 23 перехресних досліджень підтвердили, що молодим людям із порушеним зором доводиться докласти значно більше зусиль для того, щоб мати кращу будову тіла [13].

Результати наукових досліджень доводять негативний вплив діагностованої офтальмологічної патології на вивчення дітьми граматики, читання, математичних формул та правил. Загалом це формувало причини зниження успішності, психологічного комфорту та задоволеності від навчання. Втім, призначена корекція може позитивно вплинути на когнітивне, психологічне й освітнє благополуччя дітей, а отже сприятиме покращенню якості їхнього життя.

У зв'язку зі збільшенням поширеності хвороб ока в дитячого населення в усьому світі, значної актуальності набуває організація своєчасного виявлення та корекції порушень зору. Відомо, що невчасно вжиті ці заходи впливають на якість життя дітей, спричиняючи виникнення дитячої депресії, тривоги, різних когнітивних розладів [14, 15, 16].

Під час дослідження аналізували результати оцінювання складових формування якості життя дітей двох вікових груп (віком до 3 років і старших за 3 роки) під впливом діагностованого захворювання зорового аналізатора. Дані, що встановили в основній групі (незалежно від віку дітей), порівняли з параметрами, що одержали в контрольній, показали нижчі інтегральні показники за шкалами вивчення якості життя за методикою стандартизованого опитувальника Children's Visual Function Questionnaire. У результаті дослідження підтверджено зв'язок між наявністю порушень зору та погіршенням якості життя з певними віковими особливостями, що пов'язані зокрема з виявленими відмінностями у структурі діагностованої офтальмопатології. Зауважимо, що дослідження здійснили,

ретельно дотримуючись стандартизованого підходу, рекомендованого авторами опитувальника [17].

Результати дослідження відповідають даним інших авторів, які вивчали особливості формування якості життя дітей під впливом діагностованої офтальмологічної патології. Крім того, підтверджено наявність в Україні зафіксованих у світі тенденцій до зростання питомої ваги аномалій рефракції, зокрема міопії, з віком дітей. Разом із тим, під час нашого дослідження не виявили зв'язку між ступенем втрати зорових функцій і складових якості життя у дітей із діагностованими захворюваннями органа зору. Втім, порівнявши компоненти якості життя в дітей із патологією зорового аналізатора з даними дітей аналогічного віку з контрольної групи (які не мали таких патологій), виявлено певні обмеження внаслідок лікування, негативний вплив на загальну самооцінку функцій зору, що поєднувалися з взаємовпливом у родині й емоційними переживаннями батьків із цього приводу. Такі результати зіставні з даними наукового дослідження, де було показано підвищений ризик розвитку батьківського стресу, особливо коли діагностовано офтальмопатологію в дитини раннього віку (до 2–3 років) [18].

Дослідження щодо впливу хвороб органа зору на якість життя дітей і підлітків є дуже актуальними, оскільки дають змогу отримувати детальнішу інформацію про перебіг патології та її вплив на життя людини, що визначають за змінами компонентів якості життя [19].

Застосований стандартизований підхід і його результати можна порівняти з даними аналогічних досліджень щодо якості життя дітей із порушенням функцій зору в інших країнах світу [20,21,22]. Так, дослідження, де показано меншу фізичну активність дітей і молоді з порушенням функцій зору, здійснювали і раніше [23]. Різні автори ще раніше доводили, що молодь із порушеннями зорових функцій більш схильна до низької фізичної активності, меншої фізичної витривалості, гіподинамії та надмірної ваги (Gronmo & Augestad, 2000; Lieberman & McHugh, 2001; Dale N., Sonksen P., 2002; Lieberman, Stuart, Hand & Robinson, 2006; Sit, McManus, 2006; Lieberman et al., 2010; Mazzocchi & Traill, 2011; Aslan et al., 2012; Chodzko-Zajko, 2014). Згідно з даними нашого дослідження, визначено порівняно слабший фізичний розвиток, меншу фізичну активність, схильність до гіподинамії та сидячого способу життя, а отже й гіршу фізичну форму дітей із погіршеннями функцій зору. Тому результативним визнано одночасний вплив призначеної офтальмологічної корекції з покращенням фізичної форми дітей, що сприятиме розширенню соціальних навичок, підвищенню фізичної витривалості дітей із порушенням функцій зору [24,25].

Некореговані порушення зорових функцій із дитинства спричиняють незворотні зміни процесу формування особистості, зумовлюючи зниження якості життя [26]. Крім того, такі діти сприймають своє оточення менш дружнім, частіше схильні до усамітнення [27]. Результати запроваджених програм перевірки зору в дітей шкільного віку, зокрема безпосередньо в школах, які здійснювали безкоштовно, довели свою доцільність, незважаючи на дискусії, що продовжува-

лися, щодо частоти та віку, в якому доцільно запроваджувати обов'язковий скринінг функцій зору дітей. У більшості дітей раннє виявлення проблем із зором й одночасне призначення необхідної корекції сприяли покращенню якості життя й успішності [28,29].

Необхідні наступні дослідження щодо змін якості життя дітей під впливом хвороб ока та його додаткового апарату. Ці дослідження можуть стосуватися вивчення особливостей перебігу патології залежно від статі, особливо в аспектах підтримки однолітків і соціалізації таких дітей, а також оцінювання впливу на формування відхилень у фізичному розвитку дітей, які мають не тільки біокулярні, але й монокулярні захворювання ока. Триває пошук шляхів оптимізації програм реабілітації дітей із діагностованими порушеннями зору, сліпотою і слабозорістю з обґрунтуванням одночасного призначення лікувально-діагностичних процедур, необхідної корекції та консультативного супроводу дитячого психолога [28].

У результаті нашого дослідження встановлено, за якими саме компонентами та які втрати складових якості життя дітей різного віку формуються під впливом розвитку хвороб ока та його додаткового апарату. Одержані дані поглиблюють розуміння особливостей дорослішання таких дітей, а отже обґрунтовують доцільність реабілітаційного втручання, спрямованого саме на виявлені проблеми (фізичний розвиток, соціалізація, спілкування з родиною та однолітками). Тому необхідним є впровадження заходів і заохочення до відвідування секцій з фізичного виховання для дітей із порушенням зору. Реабілітаційні комунікаційні ігри та програми, розроблені або доповнені елементами, що враховують результати наукових досліджень, для дітей різного віку сприятимуть подоланню проблем у комунікації з однолітками, а згодом і небажання спілкуватися з іншими дітьми та друзями, проблем з опануванням мистецьких активностей, як-от креслення чи малювання.

Результати дослідження можуть стати підґрунтям для удосконалення організації надання первинної медичної та спеціалізованої офтальмологічної допомоги дітям, зокрема щодо посилення профілактичного вектора медичної галузі загалом.

## Висновки

1. У результаті соціологічного дослідження виявили вплив діагностованої офтальмологічної патології (яку виявляють зокрема за зниженням функцій зору) на складові якості життя дітей різного віку. Якщо дитині не здійснюють корекцію аномалії рефракції, зміни складових її якості життя (фізичний, психічний та емоційний компоненти) позначаються на формуванні її характеру, здібностях до навчання, здатності знаходити спільну мову з однолітками, сприймати новий матеріал, навчатися динамічним навичкам (керування самокатом, велосипедом, мотоциклом, машиною тощо).

2. З дорослішанням вплив розладів зорових функцій (якщо не виконана ефективна корекція та не здійснені регулярні лікувально-діагностичні втручання) на компоненти якості життя стає більш вираженим. Тому своєчасне медичне офтальмологічне

втручання обґрунтовано дасть змогу запобігти та зменшити посилення такого впливу, зберегти високу оцінку компонентів якості життя дитини, особливо щодо формування її особистості, умінь, взаємовідносин у родині.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 04.03.2024

Після доопрацювання / Revised: 13.03.2024

Схвалено до друку / Accepted: 20.03.2024

#### Відомості про автора:

Денисюк Л. І., канд. мед. наук, директор Київської міської клінічної офтальмологічної лікарні «Центр мікрочірургії ока»; доцент каф. офтальмології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ.  
ORCID ID: 0000-0001-7073-7364

#### Information about the author:

Denysiuk L. I., MD, PhD, Director of the Kyiv City Clinical Ophthalmological Hospital "Eye Microsurgery Center"; Associate Professor of the Department of Ophthalmology, Shupyk National University of Health Care of Ukraine, Kyiv.

#### References

- Budisavljevic S, Amarnsson A, Hamrik Z, Roberts C, Godeau E, Molcho M, et al. Improving Adolescent Health: Translating Health Behaviour in School-aged Children Evidence Into Policy. *J Adolesc Heal*. 2020;66(6):S9-11. doi: [10.1016/j.jadohealth.2020.03.010](https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2020.03.010)
- Constant A, Boulic G, Lommez A, Chaillou R, Guy-Grand B, Raffin S. Locally implemented prevention programs may reverse weight trajectories in half of children with overweight/obesity amid low child-staff ratios: results from a quasi-experimental study in France. *BMC Public Health*. 2020;20(1):941. doi: [10.1186/s12889-020-09080-y](https://doi.org/10.1186/s12889-020-09080-y)
- Grzybowski A, Nowak MS. The review of refractive studies of nonadults in Poland. *Acta Ophthalmol*. 2018;96(6):e755-e756. doi: [10.1111/aos.13666](https://doi.org/10.1111/aos.13666)
- Guerrero MD, Barnes JD, Chaput JP, Tremblay MS. Screen time and problem behaviors in children: exploring the mediating role of sleep duration. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2019;16(1):105. doi: [10.1186/s12966-019-0862-x](https://doi.org/10.1186/s12966-019-0862-x)
- Kancelerz P, Przewlocka K. Results of refractive error screening of Polish schoolchildren aged 6 to 14 years. *Przegl Lek*. 2019;76:468-71.
- Levinson J, Kohl K, Baltag V, Ross DA. Investigating the effectiveness of school health services delivered by a health provider: A systematic review of systematic reviews. *PLoS One*. 2019;14(6):e0212603. doi: [10.1371/journal.pone.0212603](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0212603)
- Löfstedt P, García-Moya I, Corell M, Paniagua C, Samdal O, Välimaa R, et al. School Satisfaction and School Pressure in the WHO European Region and North America: An Analysis of Time Trends (2002-2018) and Patterns of Co-occurrence in 32 Countries. *J Adolesc Heal*. 2020;66(6):S59-69. doi: [10.1016/j.jadohealth.2020.03.007](https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2020.03.007)
- Metwally AM, El-Sonbaty MM, El Etreby LA, Salah El-Din EM, Abdel Hamid N, Hussien HA, et al. Impact of National Egyptian school feeding program on growth, development, and school achievement of school children. *World J Pediatr*. 2020;16(4):393-400. doi: [10.1007/s12519-020-00342-8](https://doi.org/10.1007/s12519-020-00342-8)
- Peresyphkina T. Ways to improve the system of medical providing of pupils in Ukraine. *Wiad Lek*. 2020;73(10):2261-4.
- United Nations General Assembly. Vision for everyone: accelerating action to achieve the sustainable development goals. New York: United Nations; 2021. Available from: <https://undocs.org/en/A/RES/75/310>
- Bourne RR, Flaxman SR, Braithwaite T, Cicinelli MV, Das A, Jonas JB, et al. Magnitude, temporal trends, and projections of the global prevalence of blindness and distance and near vision impairment: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2017;5(9):e888-97. doi: [10.1016/S2214-109X\(17\)30293-0](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(17)30293-0)
- Ghasemi Fard F, Mirzaie H, Hosseini SA, Riazi A, Ebadi A. Vision-related tasks in children with visual impairment: a multi-method study. *Front Psychol*. 2023;14:1180669. doi: [10.3389/fpsyg.2023.1180669](https://doi.org/10.3389/fpsyg.2023.1180669)
- GBD 2019 Blindness and Vision Impairment Collaborators; Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study. Causes of blindness and vision impairment in 2020 and trends over 30 years, and prevalence of avoidable blindness in relation to VISION 2020: the Right to Sight: an analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet Glob Health*. 2021;9(2):e144-e160. doi: [10.1016/S2214-109X\(20\)30489-7](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30489-7)
- Afarid M, Molavi Vardanjani H, Mahdaviazad H, Alamolhoda M, Farahangiz S. Visual Impairment Prevalence, Causes, and Role of Healthcare Access: A Systematic Review and Meta-Analysis in Iran. *J Ophthalmol*. 2020;2020:4710328. doi: [10.1155/2020/4710328](https://doi.org/10.1155/2020/4710328)
- Pirindhavellie GP, Yong AC, Mashige KP, Naidoo KS, Chan VF. The impact of spectacle correction on the well-being of children with vision impairment due to uncorrected refractive error: a systematic review. *BMC Public Health*. 2023;23(1):1575. doi: [10.1186/s12889-023-16484-z](https://doi.org/10.1186/s12889-023-16484-z)
- Xulu-Kasaba ZN, Kalinda C. Prevalence of the Burden of Diseases Causing Visual Impairment and Blindness in South Africa in the Period 2010-2020: A Systematic Scoping Review and Meta-Analysis. *Trop Med Infect Dis*. 2022;7(2):34. doi: [10.3390/tropicalmed7020034](https://doi.org/10.3390/tropicalmed7020034)
- Birch EE, Cheng CS, Feliuss J. Validity and reliability of the Children's Visual Function Questionnaire (CVFQ). *J AAPOS*. 2007;11(5):473-9. doi: [10.1016/j.jaapos.2007.02.011](https://doi.org/10.1016/j.jaapos.2007.02.011)
- Sakkalou E, Sakki H, O'reilly MA, Salt AT, Dale NJ. Parenting stress, anxiety, and depression in mothers with visually impaired infants: a cross-sectional and longitudinal cohort analysis. *Dev Med Child Neurol*. 2018;60(3):290-8. doi: [10.1111/dmcn.13633](https://doi.org/10.1111/dmcn.13633)
- Elsman EB, Peeters CF, van Nispen RM, van Rens GH. Network Analysis of the Participation and Activity Inventory for Children and Youth (PAI-CY) 7-12 Years with Visual Impairment. *Transl Vis Sci Technol*. 2020;9(6):19. doi: [10.1167/tvst.9.6.19](https://doi.org/10.1167/tvst.9.6.19)
- Bathelt J, de Haan M, Dale NJ. Adaptive behaviour and quality of life in school-age children with congenital visual disorders and different levels of visual impairment. *Res Dev Disabil*. 2019;85:154-62. doi: [10.1016/j.ridd.2018.12.003](https://doi.org/10.1016/j.ridd.2018.12.003)
- Elsman EB, Koel M, van Nispen RM, van Rens GH. Quality of life and participation of children with visual impairment: comparison with population reference scores. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2021;62(7):14. doi: [10.1167/iovs.62.7.14](https://doi.org/10.1167/iovs.62.7.14)
- Tadić V, Cooper A, Cumberland P, Lewando-Hundt G, Rahi JS; Vision-related Quality of Life (VQoL) group. Measuring the Quality of Life of Visually Impaired Children: First Stage Psychometric Evaluation of the Novel VQoL\_CYP Instrument. *PLoS One*. 2016;11(2):e0146225. doi: [10.1371/journal.pone.0146225](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146225)
- Augestad LB, Jiang L. Physical activity, physical fitness, and body composition among children and young adults with visual impairments: A systematic review. *Br J Vis Impair*. 2015;33(3):167-82. doi: [10.1177/0264619615599813](https://doi.org/10.1177/0264619615599813)
- Kingdom FA, Jennings BJ, Georgeson MA. Adaptation to interocular difference. *J Vis*. 2018;18(5):9. doi: [10.1167/18.5.9](https://doi.org/10.1167/18.5.9)
- Kingdom FA, Mohammad-Ali K, Breuil C, Chang-Ou D, Irgaliyev A. Detection of vertical interocular phase disparities using luster as cue. *J Vis*. 2023;23(6):10. doi: [10.1167/jov.23.6.10](https://doi.org/10.1167/jov.23.6.10)
- Elsman EB, Al Baaj M, van Rens GH, Sijbrandi W, van den Broek EG, van der Aa HP, et al. Interventions to improve functioning, participation, and quality of life in children with visual impairment: a systematic review. *Surv Ophthalmol*. 2019;64(4):512-57. doi: [10.1016/j.survophthal.2019.01.010](https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2019.01.010)
- De Bock F, Bosle C, Graef C, Oepen J, Philippi H, Urschitz MS. Measuring social participation in children with chronic health conditions: validation and reference values of the child and adolescent scale of participation (CASP) in the German context. *BMC Pediatr*. 2019;19(1):125. doi: [10.1186/s12887-019-1495-6](https://doi.org/10.1186/s12887-019-1495-6)
- Elsman EB, van Nispen RM, van Rens GH. Psychometric evaluation of a new proxy-instrument to assess participation in children aged 3-6 years with visual impairment: PAI-CY 3-6. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2019;39(5):378-91. doi: [10.1111/oppo.12642](https://doi.org/10.1111/oppo.12642)
- Evans JR, Morjaria P, Powell C. Vision screening for correctable visual acuity deficits in school-age children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2(2):CD005023. doi: [10.1002/14651858.CD005023.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD005023.pub3)

# Вплив забезпеченості цинком на перебіг інфекційної діареї в дітей раннього віку

В. В. Печугіна<sup>id</sup> A,C,D, О. В. Усачова<sup>id</sup> \*A,B,D,E,F

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

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

**Мета роботи** – навести порівняльну характеристику перебігу інфекційної діареї в дітей раннього віку, жителів Запорізької області (Україна), залежно від їх забезпеченості цинком (Zn).

**Матеріали і методи.** У дослідження залучили 99 дітей віком від 1 до 36 місяців, з проявами інфекційної діареї. У день госпіталізації хворим здійснили імунохроматографічне та бактеріологічне дослідження калу. Кожному пацієнту на першу, третю та п'яту добу госпіталізації виконували загальний аналіз крові, визначали рівень Zn у сироватці крові, оцінювали динаміку змін основних клінічних симптомів.

**Результати.** Встановили, що серед пацієнтів з інфекційною діареєю в дебюті хвороби 22 (22,2 %) дитини мали знижену концентрацію Zn у сироватці крові. У цих дітей рівень цинку становив 7,63–9,17 мкмоль/л. Виявили також, що рівень Zn у них на п'ятий день стаціонарного лікування підвищився до референтних показників. Вивчивши анамнез, з'ясували, що у 40,9 % дітей зі зниженим вмістом Zn були епізоди гострої кишкової інфекції до цього захворювання. У результаті порівняльного аналізу клініко-лабораторних даних виявили: у дебюті хвороби у пацієнтів із недостатністю Zn зафіксована тенденція до частішого блювання ( $p = 0,05$ ). Найбільше забезпеченість Zn впливала на виразність діарейного синдрому, і понад третина ( $n = 8, 36,4 \%$ ) дітей із недостатністю Zn мали більш ніж 5 епізодів діареї за добу, кожен другий із них – понад 10. Не виявили достовірних відмінностей за частотою вірусних і бактеріальних причин діареї між групами порівняння. У пацієнтів із дефіцитом Zn встановлена тенденція до нейтрофіліозу крові з достовірно частішим зсувом лейкоцитарної формули вліво ( $p = 0,003$ ). Діти цієї групи вірогідно частіше у дебюті діарейної хвороби мали лімфопенію ( $p = 0,006$ ). Виявили також, що тривалість діареї у них майже вдвічі більша (8 [6; 9] днів проти 5 [4; 6] днів у дітей із нормальними показниками Zn;  $p = 0,0001$ ), і діарея достовірно частіше зберігалася на сьому добу лікування ( $p = 0,03$ ). Такі симптоми супроводжувалися збереженням ознак анемії ( $p = 0,06$  на п'яту добу) та зсувом лейкоцитарної формули вліво ( $p = 0,007$ ) без лейкоцитозу.

**Висновки.** Майже 25 % дітей раннього віку з інфекційною діареєю в Запорізькій області мають дефіцит Zn. Імовірно, до дефіциту Zn призводить нестача його у харчах, які споживає дитина, й особливості метаболізму. В дебюті діарейного захворювання недостатність забезпечення Zn асоціюється з лімфопенією та зсувом лейкоцитарної формули вліво. Дефіцит Zn при інфекційній діарейі призводить до тривалого (понад 5 днів) перебігу захворювання через подовження діарейного синдрому.

**Ключові слова:**  
цинк, діти, вірусна інфекція, бактеріальна інфекція, діарея, фактори ризику.

**Патологія. 2024.**  
**T. 21, № 1(60).**  
**C. 77-83**

**\*E-mail:**  
kdidzdmu@gmail.com

## Influence of zinc supply on the course of infectious diarrhea in children of early age

V. V. Pechuhina, O. V. Usachova

**Aim.** Give a comparative characteristic of the course of infectious diarrhea in young children, residents of the Zaporizhzhia region (Ukraine), depending on their provision of zinc (Zn).

**Materials and methods.** The study included 99 children aged 1 to 36 months with manifestations of infectious diarrhea. On the day of hospitalization, immunochromatographic and bacteriological examination of feces was performed. Also, on the first, third and fifth days of hospitalization, a general blood test and the level of Zn in the blood were determined for each patient.

**Results.** It was found that among the examined patients with infectious diarrhea at the onset of the disease, 22 children (22.2 %) had a reduced concentration of Zn in blood serum. In these children, the zinc level ranged from 7.63 to 9.17  $\mu\text{mol/l}$ . It was also noted that the level of Zn in these patients on the 5<sup>th</sup> day of inpatient treatment rose to the norm of reference indicators. After studying the anamnesis, it was found that 40.9% of children with low Zn content had episodes of acute intestinal infection before this disease. During a comparative analysis of the clinical and laboratory data of patients, it was found that the tendency to more frequent vomiting occurred in patients with Zn deficiency ( $p = 0.05$ ), that Zn availability had the most significant effect on the expressiveness of the diarrheal syndrome at the onset of the disease and more than a third ( $n = 8, 36.4 \%$ ) of children with Zn deficiency had more than 5 episodes of diarrhea per day, among which every second had more than 10. We did not determine significant differences between the frequency of viral and bacterial causes of diarrhea in the comparison groups. As for complete blood count, patients with Zn deficiency more often had a tendency to blood neutrophilia with a reliably frequent shift of the leukocyte formula to the left ( $p = 0.003$ ). At the same time, children with a reduced content of Zn in blood serum significantly more often had lymphopenia at the onset of diarrheal disease ( $p = 0.006$ ). When investigating the effect of Zn deficiency on the course of the disease, we found that in children with reduced Zn, the duration of diarrhea was almost twice as long (8 [6; 9] days vs. 5 [4; 6] in children with normal Zn indicators;  $p = 0.0001$  according to the Mann–Whitney test) and in patients with infectious diarrhea who had Zn deficiency at the onset of the disease, on the seventh day of treatment diar-

**Keywords:**  
zinc, children, viral infection, bacterial infection, diarrhea, risk factors.

**Pathologia.**  
**2024;21(1):77-83**

rhea persisted significantly more often ( $p = 0.03$ ). Such symptoms were accompanied by the persistence of signs of anemia ( $p = 0.06$  on the 5<sup>th</sup> day) and a shift of the leukocyte formula to the left ( $p = 0.007$ ) without leukocytosis.

**Conclusions.** Almost 25 % of young children with infectious diarrhea in the Zaporizhzhia region had Zn deficiency. Most likely, Zn deficiency is caused by the peculiarities of its supply with food and its metabolism. In the debut of a diarrheal disease, insufficient supply of Zn is associated with lymphopenia and a shift of the leukocyte formula to the left. Zn deficiency in infectious diarrhea leads to a long (more than 5 days) course of the disease due to prolongation of the diarrheal syndrome.

Гострі діарейні захворювання залишаються основною причиною глобальної захворюваності та смертності, особливо в дітей молодшого віку [1]. Більшість епізодів діареї мають інфекційну природу [2]. Їм належать провідні місця у структурі захворюваності дітей в Україні та усьому світі, оскільки вони спричиняють тяжкий діарейний синдром у дітей віком до 5 років. Щороку у світі реєструють майже 2,39 млрд випадків діарейних захворювань, із них 957,5 млн виявляють у дітей перших 5 років життя. Захворюваність і в економічно розвинених, і в країнах, що розвиваються, є доволі високою [3,4,5]. Кожного дня у світі реєструють до 4,7 млн випадків діарейних інфекцій та 1 600 випадків смерті [1]. За даними ЮНІСЕФ, з 2000 до 2013 року загальна річна смертність від діареї серед дітей віком до 5 років, хоча і зменшилася більше ніж на 50 %, досі становить 0,6 млн випадків [6]. У роботі С. О. Крамарьова показано: згідно з даними офіційної статистики, в 2017 році в Україні реєстровано 113 196 випадків гострих кишкових інфекцій (ГКІ); це на 16,8 % перевищує показники попереднього року і становить 227,6 випадку на 100 тис. населення [4].

Збудниками інфекційної діареї можуть бути різні патогени: бактерії, віруси, паразити, гриби, – які визначають особливості перебігу, діагностики та лікування. Останнім часом змінюється структура етіологічних факторів діареї: зменшується частота інфекцій, спричинених «традиційними» збудниками (*Shigella*, *Salmonella*), зростає кількість випадків гострої діареї, зумовленої вірусами [7]. Ротавірусний гастроентерит є найчастішою причиною госпіталізацій із діагнозом ГКІ, уражає дітей віком до п'яти років [7,8].

Щодо вивчення діарейних захворювань особливо значення набувають нині питання своєчасної ранньої діагностики, прогнозування розвитку ускладнень, що призводять до несприятливих наслідків, а також етіопатогенетичної терапії хворих. Визначення методу лікування діареї в дітей залежить від її етіологічного чинника. В Україні принципи лікування ГКІ у дітей регламентовані наказом МОЗ України від 10.12.2007 № 803 «Протокол лікування гострих кишкових інфекцій у дітей» [9], а у країнах Європейського регіону – рекомендаціями Європейського товариства педіатричної гастроентерології, гепатології та нутриціології (ESPHANG, 2014) [6].

Нині до базових способів лікування додано застосування добавок цинку (Zn). Одним із головних обґрунтувань призначення Zn для лікування захворювань, зокрема інфекційного походження, є його дефіцит в організмі [10,11]. Доведено, що додавання Zn зменшує тривалість діареї на 25 % і призводить до зменшення об'єму випорожнень на 30 %. Сучасні наукові дані підтверджують, що додавання Zn може бути ефективним у скороченні тривалості діареї в дітей у регіонах, де

визначають дефіцит цього елемента [3,10,12,13], до них належать також і країни, що розвиваються.

Цинк – незамінний мікроелемент, що міститься в усіх клітинах організму та бере участь у різних біологічних процесах, як-от синтез, стабілізація нуклеїнових кислот і білків, процеси енергетичного обміну, проліферації та диференціювання клітин, підтримання антиоксидантного статусу [14]. Відомо, що Zn необхідний для забезпечення бар'єрної функції мембран. Результати досліджень свідчать, що дефіцит Zn збільшує проникність міжклітинних з'єднань епітелію кишечника, зокрема в ділянках щільних і адгезивних з'єднань, що супроводжується посиленням міграції нейтрофілів, збільшенням продукції прозапальних цитокінів і надмірним прогресуванням запальної реакції. Це призводить до виникнення ускладнень, тривалого або хронічного перебігу запального процесу в кишечнику [15].

Встановили, що майже 10 % генома людини кодує цинк-зв'язувальні білки. Отже, вони становлять більшу частину всього протеома. Функції цинк-зв'язувальних білків різноманітні. Порушення регуляції гомеостазу цинку пов'язане з патогенезом шлунково-кишкових захворювань [15]. Zn прискорює регенерацію слизового шару кишечника, стимулює активність війок ентероцитів [16]. Відомо також, що у період загострень запального процесу в слизовій оболонці кишечника підвищується потреба в Zn (відбувається мобілізація мікроелемента з крові), чим забезпечується репарація та інтенсивне оновлення кишкового епітелію [16].

Отже, теорії, що пов'язують розвиток багатьох хвороб із дефіцитом макро- і мікроелементів, викладені у сучасних публікаціях [17], зокрема пов'язують тяжкість перебігу діарейного захворювання із вмістом Zn. Втім даних щодо забезпеченості Zn дітей в Україні немає, і це обґрунтовує доцільність вивчення цього питання.

## Мета роботи

Навести порівняльну характеристику перебігу інфекційної діареї в дітей раннього віку, жителів Запорізької області (Україна), залежно від їх забезпеченості цинком.

## Матеріали і методи дослідження

Обстежили 99 дітей перших трьох років життя, госпіталізованих із діагнозом гостра кишкова інфекція до КНП «Запорізька обласна інфекційна клінічна лікарня» ЗОР. Вірусна етіологія захворювання встановлена в результаті специфічних досліджень фекалій за даними імунохроматографічного тесту Cito Test Rota (ТОВ «ФАРМАСКО»): рота-тест, нора-тест та астро-тест. Бактеріальна етіологія підтвержена

бактеріологічним дослідженням випорожнень на кишкову патогенну групу та групу умовно патогенних мікроорганізмів.

Усі дослідження здійснили з інформованої письмової згоди батьків дітей.

Під час госпіталізації у стаціонар усім дітям виконали загальноклінічні дослідження: загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічний аналіз крові (рівні сечовини, креатиніну, калію, натрію у сироватці крові). Оцінювали клінічні симптоми (частоту і характер випорожнень, ступінь дегідратації та її тривалість, частоту і характер блювання) в динаміці хвороби (на першу, третю, п'яту добу госпіталізації).

Критерії залучення до дослідження – вік від 1 до 36 місяців; наявність ознак інфекційної діареї бактеріальної чи вірусної етіології; госпіталізація не пізніше ніж на третю добу захворювання; наявність письмової інформованої згоди батьків на участь.

Критерії виключення – вік дитини до 1 місяця та понад 3 роки; госпіталізація в строк понад три доби захворювання; діагностована вроджена чи хронічна патологія шлунково-кишкового тракту; виявлений вроджений або набутий імунodefіцит; відмова від участі в дослідженні.

В усіх пацієнтів кров для аналізу брали в перший, третій і п'ятий день перебування в стаціонарі. У цих зразках визначали рівень Zn за допомогою колометричного тесту з 5-бром-PAAPS, тест-системою Global scientific. Згідно з інструкцією виробника, референтні показники рівня Zn у дітей в сироватці крові становлять 63,8–110,0 мкг/дл (9,8–16,6 мкмоль/л).

Під час дослідження дітей поділили на дві групи: перша – пацієнти, в яких вміст Zn крові, за результатами первинного обстеження, відповідав нормі; друга група – хворі, в яких показники були нижче від референтного значення.

За усіма хворими здійснювали динамічне спостереження, результати якого фіксували у спеціально розробленій карті, що включала паспортні дані, короткий опитувальник, клінічний діагноз, дані параклінічних досліджень і схему призначеного лікування.

Для статистичного опрацювання даних у програмі Microsoft Excel 2010 сформована база даних, на основі якої надалі здійснювали аналіз результатів, використовуючи пакети програми Statistica for Windows 13 (StatSoft Inc., № JPZ804I382130ARCN10-J). Визначили, що розподіл показників у групах не відповідав нормальному, і тому застосували методи непараметричної статистики. Кількісні значення наведено як медіана (Me) і міжквартильний розмах [Q25; Q75]. Для визначення достовірності відмінностей за частотою якісних показників у групах порівняння використали критерій  $\chi^2$  Макнемера. Для оцінювання достовірності відмінностей за кількісними ознаками в двох незалежних групах застосували критерій Манна-Вітні. Достовірною вважали відмінність показників у групах спостереження при  $p < 0,05$ .

## Результати

У результаті дослідження виявили: серед обстежених з інфекційною діареєю в дебюті хвороби 77 (77,8 %)

Таблиця 1. Структура груп пацієнтів за віком та етіологією захворювання, n (%)

Вік та етіологічний фактор	Перша група, n = 77	Друга група, n = 22	p
0–3	1 (1,2 %)	0 (0,0 %)	0,59
4–6	6 (7,8 %)	0 (0,0 %)	0,17
7–12	16 (21,0 %)	8 (36,4 %)	0,13
>12	54 (70,0 %)	14 (63,6 %)	0,56
p/v	30 (39,0 %)	11 (50,0 %)	0,35
n/v	2 (2,6 %)*	3 (14,0 %)	0,03
a/v	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	–
p/v + a/v	2 (2,6 %)	0 (0,0 %)	0,45
p/v + n/p	8 (10,3 %)	0 (0,0 %)	0,11
p/v + n/v + a/v	2 (2,6 %)	0 (0,0 %)	0,45
<i>E. coli</i>	2 (2,6 %)	1 (4,0 %)	0,63
<i>Salmonella</i>	2 (2,6 %)	0 (0,0 %)	0,45
Не встановлена	25 (32,5 %)	5 (23,0 %)	0,38

\*:  $p > 0,05$  за показником  $\chi^2$  – щодо групи порівняння; p/v: ротавірус; n/v: норавірус; a/v: астровірус.

Таблиця 2. Клінічні прояви інфекційної діареї в день госпіталізації в дітей раннього віку залежно від забезпеченості Zn, n (%)

Клінічний прояв	Перша група, n = 77	Друга група, n = 22	p
Діарея			
Є	75 (97,4 %)	22 (100,0 %)	0,44
>5 разів на добу	12 (15,6 %)	8 (36,4 %)*	0,03
>10 разів на добу	2 (2,6 %)	3 (13,6 %)*	0,007
Блювота			
Є	59 (76,6 %)	16 (72,72 %)	0,33
>5 разів на добу	12 (15,6 %)	7 (31,8 %)	0,05
Підвищення температури тіла	70 (90,9 %)	21 (95,4 %)	0,49

\*:  $p > 0,05$  за показником  $\chi^2$  – між групами порівняння.

дітей мали концентрацію Zn крові в межах референтних значень (перша група), 22 (22,2 %) хворих мали знижену концентрацію Zn у сироватці крові (друга група). Рівень Zn у сироватці крові дітей першої групи становив 13,40 [12,03; 16,03] мкмоль/л, другої – 8,34 [7,63; 9,17] мкмоль/л.

Вивчивши анамнез життя дітей із груп спостереження, встановили: важливими анамнестичними даними щодо формування недостатності Zn були наявні до цього захворювання епізоди ГКІ (у 16 (20,77 %) осіб із першої групи, у 9 (40,9 %) дітей із другої;  $p = 0,04$ ) та раннє штучне вигодовування (15 (68,19 %) пацієнтів зі зниженим рівнем Zn, 36 (46,76 %) обстежених із його нормальною концентрацією;  $p = 0,04$ ).

За даними, що наведені в таблиці 1, в групах порівняння зіставний розподіл хворих за віком. Однак встановили, що всі діти перших шести місяців життя ( $n = 7$  (9,0 %), тільки в першій групі) мали нормальний рівень Zn у крові.

Порівняння етіологічної структури інфекційних діарей показало переважання вірусних причин в обох групах (44 (57,1 %) пацієнтів у першій, 13 (64,0 %) у другій;  $p > 0,05$ ), рідкісність підтвердженої бактеріальної етіології (4 (5,2 %) хворих у першій групі та 1 (4,0 %) у другій;  $p > 0,05$ ) та високу частоту невстановленої етіології (25 (32,5 %) випадків у першій та 5 (23,0 %) у другій;  $p > 0,05$ ). Отже, розподіл етіологічних чинників не мав залежності від забезпеченості Zn.

Порівняльний аналіз клініко-лабораторних даних пацієнтів показав, що на першу добу стаціонарного

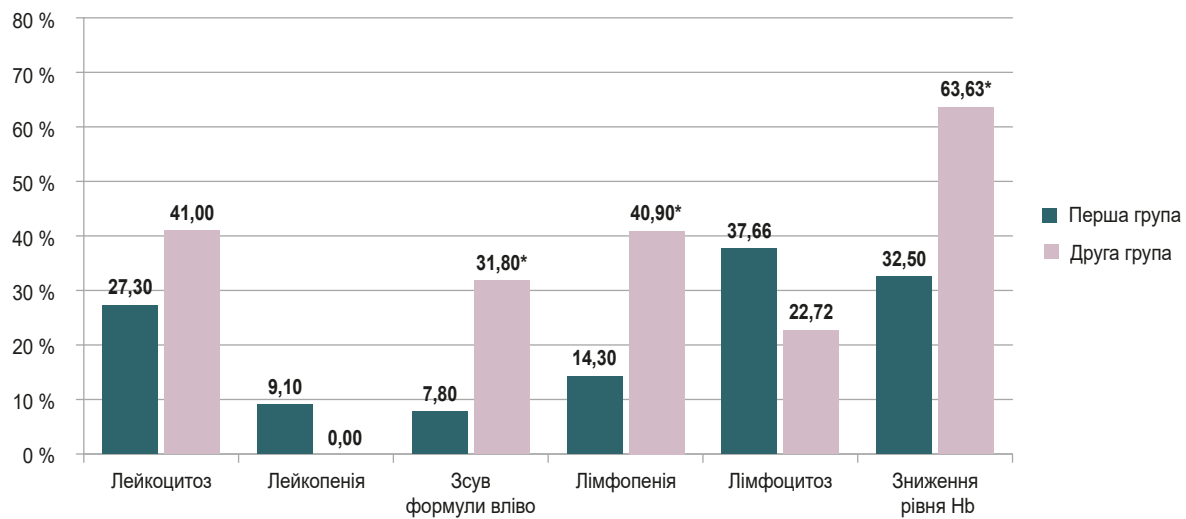


Рис. 1. Частота зсувів показників загального аналізу крові в дебюті інфекційної діареї у дітей раннього віку залежно від забезпеченості Zn.

\*:  $p < 0,05$  між групами за показником  $\chi^2$ .

Таблиця 3. Показники загального аналізу крові в дебюті інфекційної діареї у дітей раннього віку залежно від забезпечення Zn

Лабораторний показник, одиниці вимірювання	Перша група	Друга група	p
Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$	6,8 [4,7; 10,9]	7,9 [6,2; 12,1]	0,18
П/я, %	5,0 [2,0; 10,0]	5,5 [8,0; 3,0]	0,76
ШОЕ, мм/г	6,5 [4,5; 10,0]	7,0 [5,0; 9,0]	0,80
С/я, %	51,0 [38,5; 63,0]	59,5 [46,0; 64,0]	0,07
Лімфоцити, %	36,0 [23,5; 48,5]	31 [21,0; 38,0]	0,09
Hb, г/л	114,0 [105,5; 125,0]	107,5 [105,0; 122,0]	0,10

П/я: паличкоядерні лейкоцити; С/я: сегментоядерні лейкоцити; Hb: гемоглобін.

Таблиця 4. Значущі динамічні клінічні показники у дітей раннього віку, хворих на інфекційну діарею залежно від забезпеченості Zn

Клінічна ознака	Перша група	Друга група	p
Діарея, n на добу			
1 день госпіталізації	2,0 [1,0; 3,0]	4,0 [3,0; 7,0]	0,40
3 день госпіталізації	2,0 [0,0; 4,0]	2,5 [2,0; 5,0]	0,70
5 день госпіталізації	1,0 [0,0; 2,0]	1,0 [0,0; 2,0]	0,40
7 день госпіталізації	0,0 [0,0; 1,0]	0,5 [0,0; 1,0]*	0,03
Тривалість	5,0 [4,0; 6,0]	8,0 [6,0; 9,0]*	0,000001
Блювання, n на добу			
1 день госпіталізації	0,0 [0,0; 1,5]	0,0 [0,0; 3,0]	0,50
3 день госпіталізації	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 1,0]	0,30
5 день госпіталізації	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 0,5]	0,90
Тривалість (днів)	1,0 [1,0; 2,0]	1,0 [0,0; 2,0]	0,90
Температура тіла, °C			
1 день госпіталізації	37,9 [36,9; 38,4]	38,05 [37,5; 38,8]	0,10
3 день госпіталізації	36,8 [36,7; 37,4]	36,9 [36,7; 37,9]	0,80
5 день госпіталізації	36,8 [36,7; 36,9]	36,8 [36,7; 36,9]	0,20
Тривалість (днів)	4,0 [2,0; 5,0]	4,0 [3,0; 6,0]	0,20

\*:  $p < 0,05$  між групами за критерієм Манна-Вітні.

лікування діти із двох груп дослідження не відрізнялися за частотою реєстрації діарейного синдрому, блювання та підвищення температури тіла ( $p > 0,05$ ). Однак виявили певні відмінності за виразністю окре-

мих симптомів (табл. 2). Так, тенденцію до частішого блювання зафіксували у хворих із недостатністю Zn ( $p = 0,05$ ). Найістотніше забезпеченість Zn впливала на виразність діарейного синдрому в дебюті хвороби, і більше ніж третина ( $n = 8$ , 36,4 %) дітей другої групи мали понад 5 епізодів діареї за добу, серед них кожен другий – понад 10. У першій групі в кожного шостого пацієнта ( $n = 12$ , 15,6 %) зафіксували частіші випорожнення – понад 5 разів за добу, лише у 2 (2,6 %) дітей із них – більше за 10 разів ( $p = 0,03$ ,  $p = 0,03$  відповідно).

Крім того, групи порівняння достовірно не відрізнялися за частотою вірусних і бактеріальних причин діареї; за результатами загального аналізу крові, в пацієнтів із дефіцитом Zn виявлена тенденція до нейтрофільозу крові з вірогідно частішим зсувом лейкоцитарної формули вліво ( $p = 0,003$ ) (табл. 3, рис. 1). Діти зі зниженим вмістом Zn у сироватці крові також достовірно частіше мали лімфопенію ( $p = 0,006$ ) та тенденцію до анемії ( $p = 0,08$ ) у дебюті діарейної хвороби.

Надалі вивчали, як вплинув дефіцит Zn на перебіг хвороби (табл. 4, 5). Встановили, що в дітей другої групи тривалість діареї майже вдвічі більша (8 [6; 9] днів проти 5 [4; 6] днів у дітей першої групи;  $p = 0,0001$ ), а також у хворих на інфекційну діарею, які в дебюті захворювання мали дефіцит Zn, на сьому добу лікування достовірно частіше зберігалася діарея ( $p = 0,03$ ). Такі симптоми супроводжувалися збереженням ознак анемії ( $p = 0,04$  на п'яту добу) та зсуву лейкоцитарної формули вліво ( $p = 0,007$ ) без лейкоцитозу. Це може свідчити про виснаження імунологічної відповіді на інфекційний збудник діарейного захворювання.

## Обговорення

У результаті дослідження виявили, що частота реєстрації дефіциту Zn у мешканців Запорізької області (Україна) при інфекційній діареї в дебюті хвороби ста-



новила 22,2 %. Згідно з даними різних авторів, в Індії дефіцит Zn встановили у >20 % дітей [18], у Мексиці – у 33 % [13], у Нігерії – 84,1 % [19]. Недостатність Zn виявлена у 31,5 % дітей перших трьох років життя, що проживають у країнах європейського регіону (Німеччина, Велика Британія, Нідерланди) [20], та у 25,0 % дітей з atopічним дерматитом із Туреччини [21].

Такі розбіжності свідчать, що в різних країнах поширеність цього стану різниться. У країнах, що розвиваються і в яких визначають недостатність харчування, цей показник вищий. Найчастіше дефіцит Zn визначають в країнах Африки, Азії та Латинської Америки. Згідно з даними досліджень, в Індії, Нігерії, Демократичній Республіці Конго, Ефіопії та Афганістані дефіцит Zn зумовив 47 % усіх смертей. У всьому світі діарея є причиною майже половини смертей, що пов'язані з дефіцитом Zn, а отже є основною причиною смертності через дефіцит Zn в окремих регіонах / суб-регіонах [18]. Зв'язок між захворюваністю на діарею та вмістом Zn у сироватці крові підтверджено і в розвинених країнах, і в країнах, що розвиваються [10,17,22].

У нашій роботі показано, що більше ніж половина обстежених (63,6 %) зі зниженим рівнем Zn – діти віком від 12 до 36 місяців. Зіставні дані одержали науковці з Індії. Автори залучили до дослідження дітей старшого віку (від 0 до 12 років), встановили, що дефіцит Zn більш імовірний у дітей віком до п'яти років через зниження здатності до поглинання Zn і збільшення ризику діареї [23].

За даними нашого дослідження, майже 41 % пацієнтів із недостатністю Zn у крові в дебюті інфекційної діареї вже мали в анамнезі епізоди діареї. Зарубіжні автори також наводять дані про наявність 1–2 епізодів діареї на рік (38,8 %) у дітей зі зниженим рівнем Zn у сироватці крові [11]. Подібну тенденцію дослідники встановили в Уганді [23]. Отже, втрати Zn є накопичувальними і відбуваються не лише під час дебюту інфекційної діареї. Втім, у Бразилії встановили, що частота епізодів діареї в попередньому році не впливала на рівень Zn у сироватці крові пацієнтів [13].

Під час роботи виявили, що виразність і тривалість діарейного синдрому залежить від забезпеченості Zn. Так, у групі спостереження, де рівень Zn у сироватці крові був нижчим від референтних значень, частота випорожнень понад 5 разів за добу зафіксована у 36,4 % дітей, майже кожен другий із цих пацієнтів мав більше ніж 10 епізодів на день. У роботі А. Е. Ескандера показано, що чим нижчими були показники Zn крові, тим виразніший був діарейний синдром [11]. Результати роботи іншого колективу дослідників [13], як і нашої, підтверджують більшу тривалість діарейного синдрому при недостатності Zn.

У результаті нашого дослідження не виявили статистично значущого зв'язку між етіопатогенетичними типами діареї та дефіцитом Zn, на відміну від інших авторів. Так, вони показали, що діти з дизентерією та постійною діареєю мали нижчий рівень Zn у сироватці порівняно з пацієнтами з гострою водянистою діареєю. Ця різниця статистично значуща для постійної діареї [24]. Припустили, що постійна діарея та дизентерія, імовірно, мають бактеріальне походження, спричиняють системне запалення та збільшення потреб у Zn.

**Таблиця 5.** Значущі динамічні зміни показників загального аналізу крові при інфекційній діарейі в дітей раннього віку залежно від забезпеченості Zn

Показник, одиниці вимірювання	Перша група	Друга група	p
Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$			
1 день	6,8 [4,7; 10,9]	7,9 [6,2; 12,1]	0,18
3 день	6,0 [4,8; 7,4]	4,8 [4,2; 7,2]	0,20
5 день	7,3 [5,3; 8,7]	5,7 [4,2; 7,7]	0,30
П/я, %			
1 день	5 [2,0; 10,0]	5,5 [8,0; 3,0]	0,76
3 день	3,0 [1,0; 5,0]	2,0 [1,0; 2,0]*	0,03
5 день	3,0 [1,0; 6,0]	0,0 [0,0; 0,5]*	0,007
ШОЕ, мм/год			
1 день	6,5 [4,5; 10,0]	7,0 [5,0; 9,0]	0,80
3 день	7,0 [5; 10]	6,0 [4,0; 9,0]	0,20
5 день	8,0 [5,0; 10,0]	5,0 [3,0; 10,0]	0,40
С/я, %			
1 день	51,0 [38,5; 63,0]	59,5 [46,0; 64,0]	0,07
3 день	38,0 [23,5; 53,5]	31,0 [22,0; 37,0]	0,07
5 день	31,0 [23,0; 51,0]	26,0 [12,5; 33,0]	0,35
Лімфоцити, %			
1 день	36,0 [23,5; 48,5]	31,0 [21,0; 38,0]	0,09
3 день	50,5 [37,5; 64,5]	57,0 [53,0; 70,0]*	0,04
5 день	55,0 [44,0; 63,0]	59,5 [46,0; 62,0]	0,90
Hb, г/л			
1 день	114,0 [105,5; 125,0]	107,5 [105,0; 122,0]	0,1
3 день	117,0 [108,0; 123,0]	114,0 [110,0; 120,0]	0,90
5 день	119,0 [109,5; 125,0]	108,0 [98,0; 111,0]	0,04

\*: p < 0,05 між групами в динаміці за критерієм Манна–Вітні.

Зазначимо, що при постійній діарейі відбувається руйнування та втрата кишкового епітелію, а це призводить до неповноцінного всмоктування рідини в кишечнику та її втрати разом із мікроелементами, включаючи Zn.

Встановили, що у 63 % дітей із недостатністю Zn, яких залучили в наше дослідження, діагностували анемію. Ці дані збігаються з результатами робіт інших авторів, які визначили, що дефіцит цього елемента набув значного поширення; і це не лише впливає на прогресування багатьох захворювань, але й зумовлює розвиток анемії [25,26]. В одному з нещодавніх перехресних досліджень за участю дітей із Гватемали показано: дефіцит Zn зафіксований у немовлят і дітей ясельного віку; крім того, у цих виявлено зниження рівня Hb. Імовірність виникнення анемії в 3,4 раза вища в підлітків і дітей раннього віку з дефіцитом Zn порівняно обстеженими без дефіциту [18].

Отже, Zn – важливий мікроелемент, необхідний для підтримання цілісності слизової кишечника, нормального транспорту натрію і води, імунної функції [11]. На жаль, майже 30 % населення у світі має дефіцит Zn [17], що підтверджено і в нашому дослідженні. Зауважимо: за власними даними, поширеність недостатності цього елемента серед дітей раннього віку з інфекційною діареєю у Запорізькому регіоні є нижчою.

Роль рівня Zn і його зв'язок з наслідком гострої дитячої діареї вивчають протягом останніх років і в країнах, що розвиваються, і в розвинених країнах. Виявлено потенційний ефект Zn щодо зниження рівня виникнення ускладнень і смертності [10,27]. У дослідженні, що здійснили, також виявлено зв'язок між дефіцитом Zn і тяжкістю перебігу інфекційної

діареї у дітей. Крім того, показано окремі фактори формування недостатності цього елемента. Однак невисокий відсоток пацієнтів із дефіцитом Zn ставить під сумнів доцільність рутинного використання дотації цього мікроелемента при інфекційній діареї в дітей.

## Висновки

1. Дефіцит Zn виявлено у 22,2 % дітей раннього віку, які проживають у Запорізькій області (Україна), з інфекційною діареєю.

2. Імовірно, до дефіциту Zn призводить нестача його у харчах, які споживає дитина, й особливості метаболізму. Так, діти з недостатністю цього елемента переважно перебувають на ранньому штучному вигодовуванні, в анамнезі вже мають епізод діарейного захворювання та лабораторні ознаки анемії.

3. У дебюті діарейного захворювання недостатність забезпечення Zn впливає на виразність діарейного синдрому та асоціюється з лімфопенією і зсувом лейкоцитарної формули вліво.

4. Дефіцит Zn при інфекційній діареї призводить до тривалого (понад 5 діб) перебігу захворювання через подовження діарейного синдрому.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у продовженні вивчення впливу забезпеченості Zn на перебіг інфекційної діареї в дітей раннього віку для оптимізації прогнозування перебігу гострих кишкових інфекцій різної етіології та розроблення алгоритму ухвалення рішення щодо призначення препаратів Zn.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 08.01.2024

Після доопрацювання / Revised: 01.02.2024

Схвалено до друку / Accepted: 12.02.2024

## Відомості про авторів:

Печугіна В. В., PhD аспірант каф. дитячих інфекційних хвороб, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0009-0007-6105-911X

Усачова О. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. дитячих інфекційних хвороб, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-0250-1223

## Information about the authors:

Pechuhina V. V., PhD student of the Department of Pediatric Infectious Diseases, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Usachova O. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pediatric Infectious Diseases, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

## References

- Mokomane M, Kasvosve I, de Melo E, Pernica JM, Goldfarb DM. The global problem of childhood diarrhoeal diseases: emerging strategies in prevention and management. *Ther Adv Infect Dis*. 2018;5(1):29-43. doi: 10.1177/2049936117744429
- Shankar S, Rosenbaum J. Chronic diarrhoea in children: A practical algorithm-based approach. *J Paediatr Child Health*. 2020;56(7):1029-38. doi: 10.1111/jpc.14986
- Florez ID, Veroniki AA, Al Khalifah R, Yepes-Nuñez JJ, Sierra JM, Vernooij RW, et al. Comparative effectiveness and safety of interventions for acute diarrhea and gastroenteritis in children: A systematic review and network meta-analysis. *PLoS One*. 2018;13(12):e0207701. doi: 10.1371/journal.pone.0207701
- Kramarov SO, Zakordonets LV. [Modern approaches to antibacterial therapy of acute intestinal infections]. *Aktualna infektolohiia*. 2018;6(3):119-23. Ukrainian. doi: 10.22141/2312-413x.6.3.2018.136643
- Krupko N. Infektsiina diareia: yak diahnostuvaty i likuvaty zghidno z dokazovymy danyamy? [Infectious diarrhea: how to diagnose and treat according to evidence?]. *Dytiachyi likar*. 2018;2(59):48-60. Ukrainian.
- Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, Lo Vecchio A, Shamir R, Szajewska H, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: update 2014. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;59(1):132-52. doi: 10.1097/MPG.0000000000000375
- Vorobiova NV, Usachova OV, Kaplaushenko AH. Pathogenetic role of intestinal microflora in carbohydrate malabsorption syndrome in early-aged children with rotavirus infection. *Zaporozhye medical journal*. 2021;23(5):683-90. doi: 10.14739/2310-1210.2021.5.231265
- Chernyshova LI, Teslenko MY, Radionova NM, Kasyan OI. [Clinical course of rotavirus gastroenteritis in children younger than 5 years in recent times]. *Sovremennaya pediatriya*. 2017;4(84):96-100. Ukrainian. doi: 10.15574/SP.2017.84.96
- Ministry of Health of Ukraine. [Protocol for the treatment of acute intestinal infections in children Order dated 2007 Dec 10 No. 803] [Internet]. 2007 [cited 2024 Feb 2]. Ukrainian. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0803282-07#Text>
- Kramarov SO, Yevtushenko VV, Yevtushenko OM. [The value of zinc in infectious diseases in children]. *Aktualna infektolohiia*. 2020;8(1):17-24. Ukrainian. doi: 10.22141/2312-413x.8.1.2020.196167
- Eskander AE, Sherif LS, Nabih M, Baroudy NRE, Marcos GC, Badawy EA, Refay ASE. Serum Zinc Level and Its Correlation with Vesikari System Scoring in Acute Pediatric Diarrhea. *Open Access Maced J Med Sci*. 2017;5(5):677-80. doi: 10.3889/oamjms.2017.097
- Barffour MA, Hinnouho GM, Wessells KR, Kounnavong S, Ratsavong K, Sithideth D, et al. Effects of therapeutic zinc supplementation for diarrhea and two preventive zinc supplementation regimens on the incidence and duration of diarrhea and acute respiratory tract infections in rural Laotian children: A randomized controlled trial. *J Glob Health*. 2020;10(1):010424. doi: 10.71789/jogh.10.010424
- Rodríguez-Carmona Y, Denova-Gutiérrez E, Sánchez-Urbe E, Muñoz-Aguirre P, Flores M, Salmerón J. Zinc Supplementation and Fortification in Mexican Children. *Food Nutr Bull*. 2020;41(1):89-101. doi: 10.1177/0379572119877757
- Wakana O, Toshiyuk IF. Roles of Zinc and Zinc Mediators in Immunity. *Journal of Immunology Research*. 2019;8396878. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/jir/si/581295/>
- Ohashi W, Fukada T. Contribution of Zinc and Zinc Transporters in the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Diseases. *J Immunol Res*. 2019;2019:8396878. doi: 10.1155/2019/8396878
- Teriv PS, Shkurupii DA. Defitsyt tsynku: aktsent na pytanniakh intensyvnoi terapii hrostri tserebralnoi nedostatnosti [Zinc deficiency: emphasis on issues of intensive care of acute cerebral insufficiency]. In: *General theory of health and health care*. Kharkiv: Publishing house Rozhko SH; 2017. p. 153-8. Ukrainian. Available from: <http://repository.pdmu.edu.ua/bitstream/123456789/4888/3/dca.pdf>
- Maggini S, Pierre A, Calder PC. Immune Function and Micronutrient Requirements Change over the Life Course. *Nutrients*. 2018;10(10):1531. doi: 10.3390/nu10101531
- Gupta S, Brazier AKM, Lowe NM. Zinc deficiency in low- and middle-income countries: prevalence and approaches for mitigation. *J Hum Nutr Diet*. 2020;33(5):624-43. doi: 10.1111/jhn.12791
- Abolurin OO, Oyelami OA, Oseni SB. A comparative study of the prevalence of zinc deficiency among children with acute diarrhoea in SouthWestern Nigeria. *Afr Health Sci*. 2020;20(1):406-12. doi: 10.4314/ahs.v20i1.47
- Vreugdenhil M, Akkermans MD, van der Merwe LF, van Elburg RM, van Goudoever JB, Brus F. Prevalence of Zinc Deficiency in Healthy 1-3-Year-Old Children from Three Western European Countries. *Nutrients*. 2021;13(11):3713. doi: 10.3390/nu13113713
- Ehlayel MS, Bener A. Risk factors of zinc deficiency in children with atopic dermatitis. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2020;52(1):18-22. doi: 10.23822/EurAnnACI.1764-1489.114
- Wongteerasut A, Pranweerapaibul W. Does Serum Zinc Level Affect Severity of Acute Gastroenteritis Among Pre-School Thai Children? *Pediatric Health Med Ther*. 2021;12:481-9. doi: 10.2147/PHMT.S325797
- Mahyar A, Ayazi P, Chegini V, Sahmani M, Oveysi S, Esmaily S. Serum Zinc Concentrations in Children with Acute Bloody and Watery Diarrhoea. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2015;15(4):e512-6. doi: 10.18295/squmj.2015.15.04.012

24. Ikejaku UP, Anochie I, Nwolisa EC, Iregbu FU, Amamilo IB. Serum Zinc Levels of Under Five Children with Diarrheal Disease. *Journal of Advances in Medicine and Medical Research*. 2020;32(24):1-10. doi: [10.9734/jammr/2020/v32i2430745](https://doi.org/10.9734/jammr/2020/v32i2430745)
25. Barffour MA, Hinnouho GM, Kounnavong S, Wessells KR, Ratsavong K, Bounheuang B, et al. Effects of Daily Zinc, Daily Multiple Micronutrient Powder, or Therapeutic Zinc Supplementation for Diarrhea Prevention on Physical Growth, Anemia, and Micronutrient Status in Rural Laotian Children: A Randomized Controlled Trial. *J Pediatr*. 2019;207:80-89. e2. doi: [10.1016/j.jpeds.2018.11.022](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.11.022)
26. Jeng SS, Chen YH. Association of Zinc with Anemia. *Nutrients*. 2022;14(22):4918. doi: [10.3390/nu14224918](https://doi.org/10.3390/nu14224918)
27. Chao HC. Zinc Deficiency and Therapeutic Value of Zinc Supplementation in Pediatric Gastrointestinal Diseases. *Nutrients*. 2023;15(19):4093. doi: [10.3390/nu15194093](https://doi.org/10.3390/nu15194093)

# Трансформація аденокарциноми в дрібноклітинний рак легенів як один із механізмів набутої резистентності до анти-EGFR інгібіторів тирозинкінази

О. О. Ковальов<sup>1</sup>\*, О. П. Толок<sup>2</sup>, К. О. Ковальов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна, <sup>2</sup>Медичний онкологічний центр «Юліс», м. Запоріжжя, Україна

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

**Ключові слова:** аденокарцинома легені, дрібноклітинний рак легенів, трансдиференціювання клітини, інгібітори тирозинкінази, резистентність.

**Патологія.** 2024. Т. 21, № 1(60). С. 84-88

\*E-mail: Kovalev.onco@gmail.com

Трансформація аденокарциноми в дрібноклітинний рак легені (ДКРЛ) є рідкісною та унікальною біологічною властивістю ракової клітини, що відповідає за механізм набутої резистентності до EGFR-інгібіторів тирозинкінази.

У фаховій літературі описано дуже мало клінічних спостережень фенотипічної клітинної трансформації під час метастатичної прогресії раку легені.

**Мета роботи** – описати клінічне спостереження фенотипічної трансформації метастатичної EGFR-мутованої аденокарциноми в дрібноклітинний рак легені з нейроендокринною диференціацією під час терапії інгібіторами тирозинкінази.

**Клінічний випадок.** Зважаючи на рідкісність цього біологічного феномена, наведено власне спостереження трансформації EGFR-мутованої метастатичної аденокарциноми в ДКРЛ з нейроендокринною диференціацією, що відбулася у 42-річної жінки під час лікування гефітінібом.

**Висновки.** Трансформація та зміна фенотипу клітин у процесі терапії інгібітором тирозинкінази була причиною резистентності та невдачі наступного лікування осимертинібом у другій лінії. Зробили висновок про необхідність враховувати цей механізм резистентності у клінічній практиці та виконувати повторні біопсії під час метастатичної прогресії у хворих з EGFR-мутованою аденокарциномою легені.

**Keywords:** lung adenocarcinoma, small cell lung cancer, cell transdifferentiation, tyrosine kinase inhibitors, resistance.

**Pathologia.** 2024;21(1):84-88

## Transformation of adenocarcinoma into small cell lung cancer as one of the mechanisms of acquired resistance to anti-EGFR tyrosine kinase inhibitors

O. O. Kovalov, O. P. Tolok, K. O. Kovalov

Transformation of adenocarcinoma into small cell lung cancer (SCLC) is a rare and unique biological property of a cancer cell that is responsible for the mechanism of acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors.

There are very few clinical observations of phenotypic cellular transformation during metastatic progression of lung cancer in the literature.

**The aim** of the work is to demonstrate clinical observation of phenotypic transformation of metastatic EGFR-mutated adenocarcinoma into small cell lung cancer with neuroendocrine differentiation during therapy with tyrosine kinase inhibitors.

**Case report.** Due to the rarity of this biological phenomenon, we describe our own observation of the transformation of EGFR-mutated metastatic adenocarcinoma into DCLC with neuroendocrine differentiation, which occurred in a 42-year-old woman during treatment with gefitinib.

**Conclusions.** Transformation and changes in cell phenotype during tyrosine kinase inhibitor therapy were the cause of resistance and failure of further treatment with osimertinib in the second line. It was concluded that it is necessary to consider this mechanism of resistance in clinical practice and to perform repeat biopsies during metastatic progression in patients with EGFR-mutated lung adenocarcinoma.

Недрібноклітинний (НДКРЛ) і дрібноклітинний (ДКРЛ) раки легенів є різними злжякісними захворюваннями зі специфічним фенотипом і молекулярним профілем. Разом із тим, ці форми раку можуть виникати синхронно та метакронно в одного і того самого пацієнта; це свідчить про наявність спільних стовбурових плюрипотентних клітин походження [1,2].

Синхронні комбіновані раки легенів, у яких спочатку визначають спонтанну суміш компонентів дрібноклітинної та недрібноклітинної карциноми, діагностують рідко – від 1,0 % до 3,2 % усіх випадків. Очевидно, вони пов'язані з мутованим статусом EGFR [3].

Можливо, метакронна поява клітин із новим фенотипом у результаті процесу трансдиференціювання відбувається частіше, ніж вважають, проте така трансформація залишається недіагностованою через відсутність рутинної практики виконання повторних біопсій.

Трансформація аденокарциноми в ДКРЛ є унікальною біологічною властивістю ракової клітини, що відповідає за механізм набутої резистентності до EGFR-інгібіторів тирозинкінази [4].

У доступній науковій літературі наведено дуже мало описів клінічних спостережень фенотипічної

трансформації [5]. Найбільша серія спостережень трансдиференціювання аденокарциноми до дрібноклітинного раку легень зареєстрована в Республіці Корея в 2016 році та включала лише шість випадків [6].

Зважаючи на рідкісність цього біологічного феномена, наводимо власне спостереження трансформації EGFR-мутованої метастатичної аденокарциноми в ДКРЛ із нейроендокринною диференціацією, оскільки це має не тільки теоретичне, але й конкретне практичне значення для клінічної онкології.

## Мета роботи

Описати клінічне спостереження фенотипічної трансформації метастатичної EGFR-мутованої аденокарциноми в дрібноклітинний рак легень з нейроендокринною диференціацією під час терапії інгібіторами тирозинкінази.

## Матеріали і методи дослідження

Пацієнт перебував на лікуванні у Медичному онкологічному центрі «Юліс», який є базою кафедри онкології та онкохірургії Запорізького державного медико-фармацевтичного університету.

Морфологічні й імуногістохімічні дослідження виконали в патоморфологічній лабораторії OncoLab-Ulis (м. Запоріжжя, ліцензія № М11-21 від 29.03.2021 року). Онкогенні мутації виявляли в молекулярно-генетичній лабораторії CSD (м. Київ, ліцензія № 526963).

Морфологічні дослідження біопсійного матеріалу здійснили за допомогою забарвлення гематоксиліном та еозином.

Для імуногістохімічного дослідження використали антитіла Cytokeratin 7 (DAKO, клон OV-TL 12/30), Thyroid Transcription Factor (TTF-1) – Diagnostic BioSystems, клон 8G7G3/1, Synaptophysin (DAKO, клон DAK-SYNAP) та Chromogranin BioSystems (клон LK2H10).

## Клінічний випадок

У травні 2022 року після радіологічного обстеження 42-річної жінки, яка ніколи не курила, але мала характерні симптоми (біль у грудній клітці, задишка, слабкість), діагностовано периферичну пухлину правої легень діаметром 5,0 см із поширенням на парієтальну плевру. Також були ознаки ураження медіастинальних лімфатичних вузлів. Отже, за класифікацією TNM 8 версії у хворої діагностована IV стадія захворювання.

Хірургічна біопсія, проведена під контролем торакоскопії, виявила аденокарциному ацинарної будови. Це підтверджено за даними морфологічного (забарвлення гематоксиліном та еозином) та імуногістохімічного (забарвлення на цитокератин-7 та TTF-1) досліджень (рис. 1, 2, 3).

Морфологічні й імуногістохімічні маркери (Cytokeratin 7 та TTF-1) свідчать про наявність аденокарциноми легень. За результатами ІГХ-дослідження, пухлина PD-L1 негативна. Під час молекулярного дослідження, що здійснили на парафінових блоках, виявлено делецію гена EGFR в 19 екзоні.

Протягом 7 місяців хвора отримувала інгібітор тирозинкінази гефїтиніб у дозі 250 мг на добу. Після клінічного та радіологічного рецидиву розпочато терапію осимертинібом у дозі 80 мг на добу. У другій лінії терапії ефекту від інгібітора тирозинкінази не було – метастатичну прогресію виявили через 2 місяці лікування за виникненням метастазів у лівій легень.

Повторна біопсія нових осередків із морфологічним та ІГХ-дослідженням підтвердила наявність трансформації аденокарциноми у дрібноклітинний рак легень з нейроендокринною диференціацією (рис. 4, 5, 6).

У крові хворої виявлено численні циркулюючі пухлинні клітини, цитологічно ідентичні дрібноклітинній карциномі (рис. 5).

Морфологічні й імуногістохімічні маркери у повторній біопсії свідчили про трансформацію аденокарциноми легень ацинарної будови у дрібноклітинну карциному з нейроендокринною диференціацією.

У грудні 2023 року пацієнтка одержує терапію комбінацією карбоплатину й етопозиду з задовільним ефектом.

## Обговорення

Пухлини з одночасною комбінованою гістологією аденокарциноми, плоскоклітинного та дрібноклітинного раку легень можуть виникати спонтанно (синхронний варіант хвороби) або з'являтися як результат клітинної трансформації (метахронний варіант хвороби).

Трансдиференціювання – епігенетичний процес, що полягає у втраті клітиною початкових і набутті нових фенотипічних ознак. Природна спонтанна клітинна трансформація – рідкісна подія, що відбувається в окремих дуже специфічних випадках, переважно пов'язаних із прискореним ростом і регенерацією тканин [7]. Механізми, що лежать в основі цього явища, остаточно не з'ясовано і, ймовірно, пов'язані з багатьма генетичними змінами в стовбурових ракових клітинах.

Додаткові фенотипічні властивості *de novo* набувають тільки клітини-попередники, оскільки лише вони здатні досягати трансдиференціювання завдяки своїй пластичності [8].

Усе більшого поширення набуває гіпотеза про існування спільних клітин-попередників аденокарциноми та дрібноклітинної карциноми легень.

Загалом трансформація клітин аденокарциноми легень може відбуватися шляхом трансдиференціювання в плоскоклітинний рак або в дрібноклітинну карциному. Так, відомо про здатність альвеолярних клітин II типу започатковувати і плоскоклітинну карциному, й аденокарциному з мутацією EGFR [9, 10].

Результати досліджень підтверджують: ДКРЛ виникає в результаті клональної дивергентної еволюції, що відбувається на ранній стадії аденокарциноми легень. Цей процес пов'язують із наявністю мутацій у гені EGFR [11].

Гістологічна трансформація аденокарциноми з мутантним варіантом гена EGFR у плоскоклітинний рак легень вперше описана у 2006 році у 45-річної жінки на фоні лікування ерлотинібом. Це спостереження є

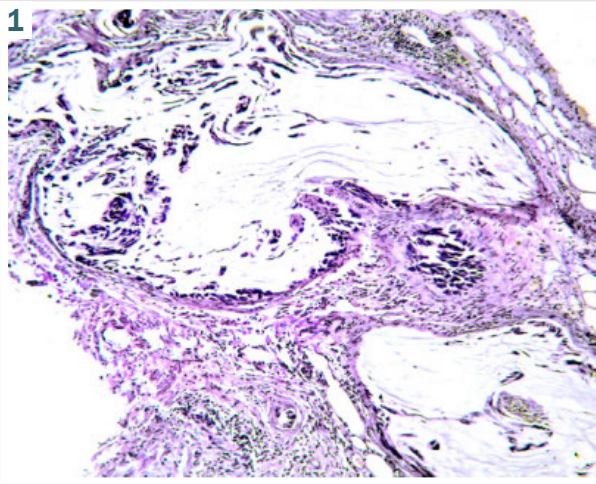


Рис. 1. Аденокарцинома легень ацинарної будови (гематоксилін та еозин,  $\times 100$ ).

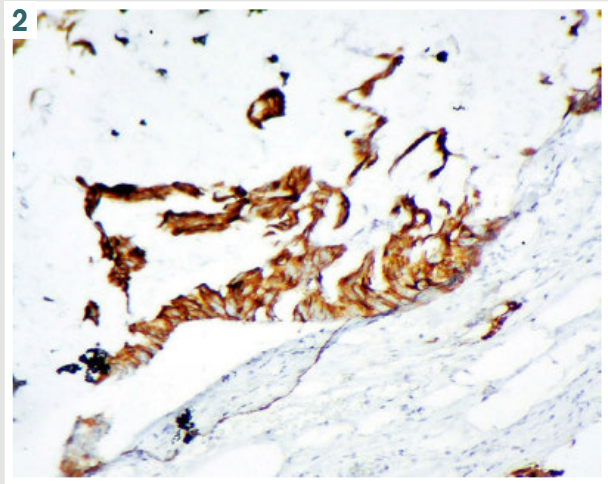


Рис. 2. Імуногістохімічне забарвлення на Cytokeratin 7 (DAKO, клон OV-TL 12/30)  $\times 200$ , позитивне мембранно-цитоплазматичне забарвлення.

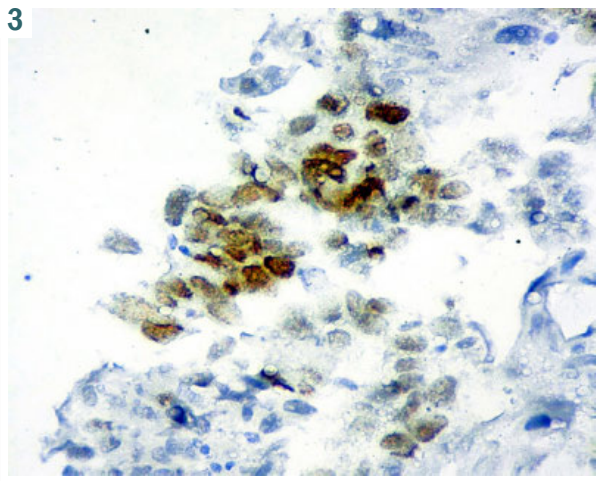


Рис. 3. Імуногістохімічне забарвлення на Thyroid Transcription Factor (TTF-1) – Diagnostic BioSystems, клон 8G7G3/1,  $\times 400$ , позитивне ядерне забарвлення.

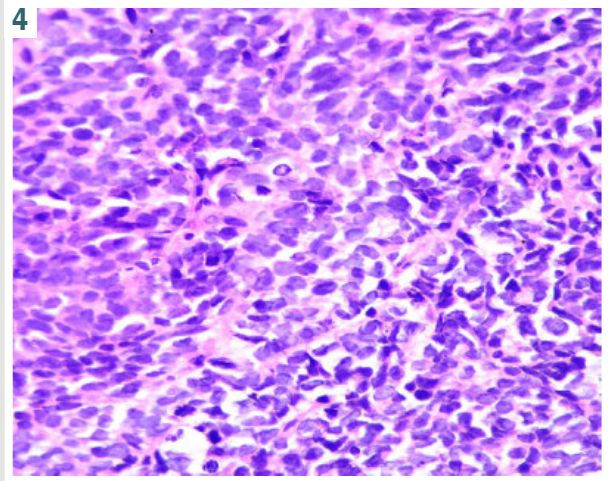


Рис. 4. Дрібноклітинна карцинома легені (гематоксилін та еозин,  $\times 400$ ).

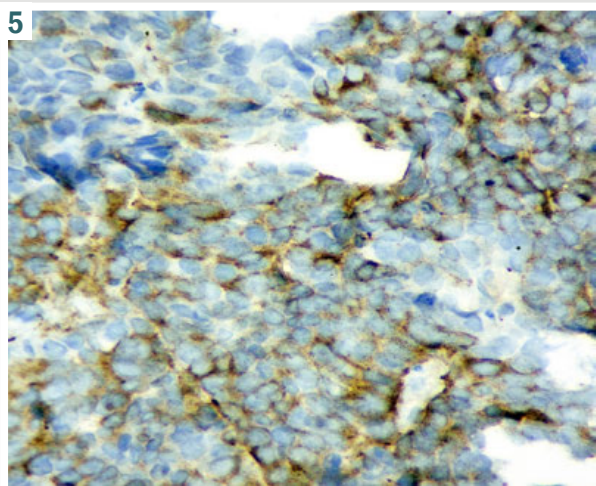


Рис. 5. Імуногістохімічне забарвлення на Synaptophysin (DAKO, клон DAK-SYNAP),  $\times 400$ , позитивне цитоплазматичне забарвлення.

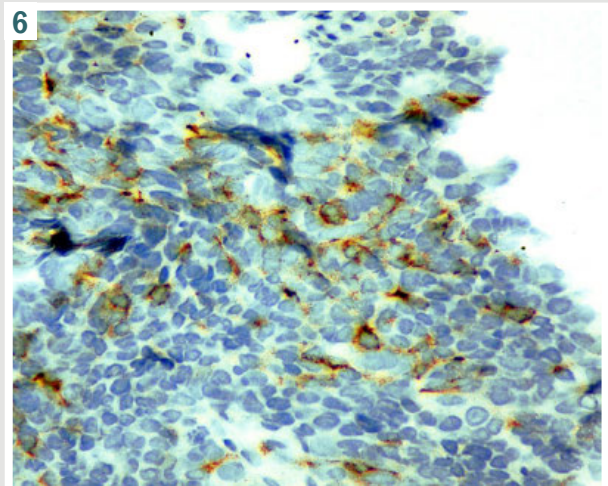


Рис. 6. Імуногістохімічне забарвлення на Chromogranin A (Diagnostic BioSystems, клон LK2H10),  $\times 400$ , позитивне цитоплазматичне забарвлення.

першим рідкісним прикладом механізму набутої резистентності до інгібіторів тирозинкінази, що виникає майже у 3 % випадків [12].

На відміну від НДКРЛ, онкогенні мутації EGFR, що активують, при ДКРЛ дуже рідкісні та в рутинній клінічній практиці не потребують визначення. У трьох дослідженнях повідомляли про частоту цих мутацій у хворих на ДКРЛ в 2,6 % (n = 2), 4 % (n = 5) та 5 % (n = 2) випадків. Майже завжди хворі – жінки, які ніколи не курили [13,14].

Роль онкогенних мутацій у прогресуванні раку легень дуже важлива. Відомо, що мутації гена EGFR при аденокарциномі легень активують тирозинкіназу навіть без ліганда. Більшість (75–90 %) цих мутацій перебувають у екзонах 18–21. Найчастіше – це делеції в екзоні 19 і мутації L858R в екзоні 21. Пацієнти з такими мутаціями будуть чутливими до терапії гефітінібом, однак у всіх, хто спочатку відповів на лікування, протягом 12 місяців виникне резистентність, почнеться нове прогресування захворювання [15].

Механізми резистентності до інгібіторів тирозинкінази зазвичай пов'язують з еволюцією аденокарциноми та виникненням нових мутацій (загалом описано майже 10 в одній пухлині). Найчастіше виявляють мутації PIK3CA, MET, HER2, BRAF, AXL, що активують. Втім, у 50 % хворих визначають нові мутації кіназного домену EGFR в екзоні 20 (мутація Thr790Met або T790M) [16]. Це рідкісна первинна мутація у клітинах аденокарциноми легень, проте її частота збільшується до 60 % при рецидивах після використання інгібіторів тирозинкінази першого покоління (гефітініб та ерлотиніб) [17].

Розвиток резистентності можуть спричинити також епігенетичні механізми, що включають аутофагію, епітеліально-мезенхімальний перехід, убіквітинування та трансдиференціювання клітин.

Отже, існують численні причини набутої резистентності під час лікування анти-EGFR терапією. Але передусім слід визначити два можливі механізми: появу нової мутації EGFR T790M і розвиток метакронної трансформації аденокарциноми у ДКРЛ, що може відбутися в середньому в термін до 12 місяців [18].

Актуальним залишається питання про те, чи впливає гефітініб на трансдиференціювання аденокарциноми у ДКРЛ, чи ця трансформація може бути природною, без участі інгібіторів тирозинкінази.

Доведено, що зазвичай при клітинній трансформації ті самі мутації EGFR (делеція екзону 19 або мутація L858R в екзоні 21) виявляють в компонентах і аденокарциноми, і ДКРЛ.

В окремих дослідженнях [19] під час аналізу зразків тканин пухлини, рефрактерної до інгібіторів EGFR, трансформація аденокарциноми в дрібноклітинний рак легень виявлена майже у 14 % випадків. Однак загалом поширеність цього механізму резистентності оцінити складно, оскільки в усіх пацієнтів із пухлинною прогресією ребіопсію осередків зазвичай не виконують.

Геномний аналіз показав, що мутації EGFR, RB1, TP53 та MYC, що спочатку були виявлені при аденокарциномі, зберігаються і при ДКРЛ.

Біологічні механізми, що лежать в основі трансформації аденокарциноми в ДКРЛ, досі не відомі [20]. Подібне трансдиференціювання є рідкісною причиною набутої резистентності до анти-EGFR терапії, проте цю імовірність завжди слід враховувати під час лікування інгібіторами тирозинкінази. Виявлення можливого трансдиференціювання клітин дуже важливе, оскільки повністю змінює стратегію наступної протипухлинної терапії.

Слід пам'ятати, що після пункційної біопсії пухлини підтвердження факту трансформації відбувається рідко. Разом із тим, після хірургічної ексцизійної біопсії наявність трансдиференціювання у зразках тканин підтверджується майже на 25 % частіше.

## Висновки

1. Біологічний феномен трансдиференціювання ракових клітин характерний для аденокарциноми легень із мутаціями EGFR. Це рідкісний, але реальний механізм терапевтичної резистентності до інгібіторів тирозинкінази.

2. Можливість гістологічної трансформації НДКРЛ у ДКРЛ слід припускати в усіх випадках клінічного та радіологічного прогресування захворювання після лікування хворих гефітінібом, ерлотинібом або осимертинібом. Комбіновані пухлини з дрібноклітинним і дрібноклітинним компонентами завжди слід тестувати на наявність мутацій EGFR.

3. Після прогресування захворювання пацієнтам із діагнозом НДКРЛ і мутацією EGFR необхідно виконувати повторні біопсії.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у виконанні повного геномного секвенування (NGS) тканини пухлини під час фенотипічної трансформації ракових клітин.

## Фінансування

Фінансування наукової роботи здійснено завдяки Благодійній організації «Благодійний фонд «Світ проти раку», ЄДРПОУ 44711449.

## Подяки

Автори висловлюють подяку співробітникам лабораторії CSD за виконання молекулярних досліджень щодо виявлення делеції гена EGFR.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 08.02.2024

Після доопрацювання / Revised: 21.02.2024

Схвалено до друку / Accepted: 26.02.2024

## Відомості про авторів:

Ковальов О. О., д-р мед. наук, професор, зав. каф. онкології та онкохірургії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-8191-3132

Толок О. П., зав. патологічного відділення, Медичний онкологічний центр «Юліс», м. Запоріжжя, Україна.

ORCID ID: 0009-0000-7832-912X

Ковальов К. О., канд. мед. наук, асистент каф. загальної хірургії та післядипломної хірургічної освіти Навчально-наукового інституту післядипломної освіти, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.  
ORCID ID: 0009-0009-2232-3429

#### Information about authors:

Kovalov O. O., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Oncology and Oncosurgery, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Tolok O. P., Head of the Pathology Department, Medical Oncology Center "Ulis", Zaporizhzhia, Ukraine.

Kovalov K. O., MD, PhD, Assistant of the Department of General Surgery and Postgraduate Surgical Education, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Small Cell Lung Cancer in Patients With Brain Metastases: The GAP BRAIN Open-Label, Randomized, Multicenter, Phase 3 Study. *JAMA Netw Open*. 2023;6(2):e2255050. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.55050

18. Bai W, Zhen C, Zhang R, Yu W, Zhou Z. Clinicopathological features of patients with transformation from EGFR mutant lung adenocarcinoma to small cell lung cancer. *Transl Cancer Res*. 2021;10(8):3694-704. doi: 10.21037/tcr-21-653
19. Ahmed T, Vial MR, Ost D, Stewart J, Hasan MA, Grosu HB. Non-small cell lung cancer transdifferentiation into small cell lung cancer: A case series. *Lung Cancer*. 2018;122:220-3. doi: 10.1016/j.lungcan.2018.06.024
20. Sato Y, Saito G, Fujimoto D. Histologic transformation in lung cancer: when one door shuts, another opens. *Ther Adv Med Oncol*. 2022;14:17588359221130503. doi: 10.1177/17588359221130503

#### References

1. Zeng C, Qiu G, Xie X, Liu T, Chen Z, Zhang X, et al. Combined small cell lung cancer: current progress and unmet needs. *Am J Cancer Res*. 2023;13(9):3864-74.
2. Ullah A, Saeed O, Karki NR, Goodbee M, Yasinza AQK, Waheed A, et al. Clinicopathological and Treatment Patterns of Combined Small-Cell Lung Carcinoma with Future Insight to Treatment: A Population-Based Study. *J Clin Med*. 2023;12(3):991. doi: 10.3390/jcm12030991
3. He J, Xu S, Pan H, Li S, He J. Treatments for combined small cell lung cancer patients. *Transl Lung Cancer Res*. 2020;9(5):1785-94. doi: 10.21037/tlcr-20-437
4. Nishimatsu K, Minami S, Ihara S, Yasuoka H. Transformation From Adenocarcinoma to Pleomorphic Carcinoma as an Acquired Resistance to Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors. *J Med Cases*. 2021;12(8):310-4. doi: 10.14740/jmc3710
5. Rudin CM, Brambilla E, Faivre-Finn C, Sage J. Small-cell lung cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):3. doi: 10.1038/s41572-020-00235-0
6. Ahn S, Hwang SH, Han J, Choi YL, Lee SH, Ahn JS, et al. Transformation to Small Cell Lung Cancer of Pulmonary Adenocarcinoma: Clinicopathologic Analysis of Six Cases. *J Pathol Transl Med*. 2016;50(4):258-63. doi: 10.4132/jptm.2016.04.19
7. Khan P, Siddiqui JA, Maurya SK, Lakshmanan I, Jain M, Ganti AK, et al. Epigenetic landscape of small cell lung cancer: small image of a giant recalcitrant disease. *Semin Cancer Biol*. 2022;83:57-76. doi: 10.1016/j.semcancer.2020.11.006
8. Osman A, Afify SM, Hassan G, Fu X, Seno A, Seno M. Revisiting Cancer Stem Cells as the Origin of Cancer-Associated Cells in the Tumor Microenvironment: A Hypothetical View from the Potential of iPSCs. *Cancers (Basel)*. 2020;12(4):879. doi: 10.3390/cancers12040879
9. Sainz de Aja J, Dost AFM, Kim CF. Alveolar progenitor cells and the origin of lung cancer. *J Intern Med*. 2021;289(5):629-35. doi: 10.1111/joim.13201
10. Shao Y, Zhong DS, Guan SS. Histologic transformation of lung adenocarcinoma to squamous cell carcinoma after chemotherapy: two case reports. *Transl Cancer Res*. 2020;9(1):388-93. doi: 10.21037/tcr.2019.11.34
11. Drapkin BJ, Rudin CM. Advances in Small-Cell Lung Cancer (SCLC) Translational Research. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2021;11(4):a038240. doi: 10.1101/cshperspect.a038240
12. Zakowski MF, Ladanyi M, Kris MG; Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Lung Cancer OncoGenome Group. EGFR mutations in small-cell lung cancers in patients who have never smoked. *N Engl J Med*. 2006;355(2):213-5. doi: 10.1056/NEJM053610
13. Ham JS, Kim S, Kim HK, Byeon S, Sun JM, Lee SH, et al. Two Cases of Small Cell Lung Cancer Transformation from EGFR Mutant Adenocarcinoma During AZD9291 Treatment. *J Thorac Oncol*. 2016;11(1):e1-4. doi: 10.1016/j.jtho.2015.09.013
14. Ahn S, Hwang SH, Han J, Choi YL, Lee SH, Ahn JS, et al. Transformation to Small Cell Lung Cancer of Pulmonary Adenocarcinoma: Clinicopathologic Analysis of Six Cases. *J Pathol Transl Med*. 2016;50(4):258-63. doi: 10.4132/jptm.2016.04.19
15. Wu PS, Lin MH, Hsiao JC, Lin PY, Pan SH, Chen YJ. EGFR-T790M Mutation-Derived Interactome Rerouted EGFR Translocation Contributing to Gefitinib Resistance in Non-Small Cell Lung Cancer. *Mol Cell Proteomics*. 2023;22(9):100624. doi: 10.1016/j.mcpro.2023.100624
16. Majem M, Sullivan I, Viteri S, López-Vivanco G, Cobo M, Sánchez JM, et al. First-line osimertinib in patients with epidermal growth factor receptor-mutant non-small-cell lung cancer and with a coexisting low allelic fraction of Thr790Met. *Eur J Cancer*. 2021;159:174-81. doi: 10.1016/j.ejca.2021.09.039
17. Hou X, Li M, Wu G, Feng W, Su J, Jiang H, et al. Gefitinib Plus Chemotherapy vs Gefitinib Alone in Untreated EGFR-Mutant Non-