

ISSN 2521-1455

ISSN 2523-4250

Art of Medicine

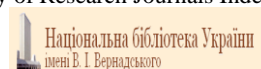
A close-up photograph of a doctor's hands holding a black stethoscope. The doctor is wearing a white lab coat. The background is a light teal color with faint geometric shapes.

№ 2(30) квітень-червень, 2024

Міністерство охорони здоров'я України
Івано-Франківський національний медичний університет**Засновник та видавець:**
Івано-Франківський національний
медичний університет**Свідцтво про державну
реєстрацію друкованого
засобу масової інформації**
серія КВ № 22689-12589Р
від 24.03.2017 р.R30-02985 R40-02979
Виходить чотири рази на рікРекомендовано Вченою радою
Івано-Франківського національного
медичного університету
МОЗ України
Протокол № 6 від 30.05.2017 р.Журнал включений до Переліку
наукових фахових видань України, в
яких можуть публікуватися
результати дисертаційних робіт
за спеціальностями:
221- Стоматологія, 222-Медицина,
227-Фізична терапія, ерготерапія,
228-Педіатрія
(Наказ МОН України № 1301
від 15.10.2019 року),
226- Фармація та промислова фармація
(Наказ МОН України № 1309
від 25.10.2023 року).**Адреса редакції:**
Україна, 76018
м. Івано-Франківськ,
вул. Галицька 2,
Івано-Франківський національний
медичний університетТелефон: (0342) 53-32-95;
(0342) 53-79-84.
Факс: (03422) 2-42-95
www.art-of-medicine.ifnmu.edu.ua
E-mail: artmedifdmu@gmail.com
artofmedicine@ifnmu.edu.uaРозповсюджується в Україні
та закордоном.Мови публікації: українська,
англійська, німецька, французька,
польськаРобота редакційної колегії орієнтована на норми та принципи [International Committee of Medical Journal Editors](#)This work is licensed under a Creative Commons
Attribution 4.0 International License

“Art of Medicine”

Науково-практичний журнал
№ 2 (30) квітень - червень, 2024 року

Категорія Б**Журнал внесений до міжнародних наукометричних баз даних:**
Google Scholar, "Scientific Periodicals of Ukraine" the Vernadsky National Library of
Ukraine, Academic Resource Index – ResearchBib, Directory of open access scholarly
resources (ROAD), Directory of Research Journals Indexing (DRJI), EuroPub, Crossref**Шеф-редактор:** Рожко М.М.
Науковий редактор: Вакалюк І.П.**Головний редактор:** Чурпій І.К.**Редакційна колегія:**Андрійчук О.Я., Дудник В.М., Ерстенюк Г.М.,
Кошовий О.М, Ожоган З.Р., Федоров С.В.**Редакційна рада:**Александрук О.Д. (Івано-Франківськ)
Антонів Р.Р. (Івано-Франківськ)
Бакалюк Т.Г. (Тернопіль)
Біда В.І. (Київ)
Бобрикович О.С. (Івано-Франківськ)
Болдіжар П.О. (Ужгород)
Борисенко В.Б. (Харків)
Василюк Н.В. (Івано-Франківськ)
Василюк С.М. (Івано-Франківськ)
Вітовський Р.М. (Київ)
Геник Н.І. (Івано-Франківськ)
Георгіяч В.А. (Харків)
Георгіяч М. А. (Харків)
Годлевська Н.А. (Вінниця)
Голод Н.Р. (Івано-Франківськ)
Голотюк В.В. (Івано-Франківськ)
Грицик А.Р. (Івано-Франківськ)
Гудзь Н.І. (Львів)
Денисенко О.І. (Чернівці)
Дідушко О.М. (Івано-Франківськ)
Дяків І.В. (Івано-Франківськ)
Журавська О.Я. (Івано-Франківськ)
Кіндратів Е.О. (Івано-Франківськ)
Лящук Т.О. (Чернівці)
Льбіна Т.В. (Івано-Франківськ)
Ковалишин Т.М. (Івано-Франківськ)
Козань Н.М. (Івано-Франківськ)
Колісник С.В. (Харків)
Колоскова О.К. (Чернівці)
Король Д.М. (Полтава)
Кочерга З.Р. (Івано-Франківськ)
Крижанівська А.Є. (Івано-Франківськ)
Кузенко О.Й. (Івано-Франківськ)
Купновицька-Сабадош М.Ю.
(Івано-Франківськ)
Куцик Р.В. (Івано-Франківськ)
Кухтенко О.С. (Харків)
Лембрик І.С. (Івано-Франківськ)
Лісецька І.О. (Івано-Франківськ)
Лутковський Р.А. (Вінниця)
Максим'юк В.В. (Чернівці)
Махлинєць Н.П. (Івано-Франківськ)
Мельник І.В. (Івано-Франківськ)
Мельник Д.О. (Івано-Франківськ)
Мельничук Г.М. (Івано-Франківськ)
Нестерак Р.В. (Івано-Франківськ)
Нестерчук Н.С. (Рівне)
Олексюк Л.І. (Івано-Франківськ)
Остафійчук С.О. (Івано-Франківськ)
Палійчук І.В. (Івано-Франківськ)
Попович В.І. (Івано-Франківськ)
Притула В.П. (Київ)
Пустойт М.М. (Івано-Франківськ)
Піорик В.П. (Івано-Франківськ)
Сабадош Р.В. (Івано-Франківськ)
Саволюк С.І. (Київ)
Сас І.А. (Івано-Франківськ)
Сенчій В.М. (Івано-Франківськ)
Середюк Н.М. (Івано-Франківськ)
Стецьків А.О. (Івано-Франківськ)
Струк О.А. (Івано-Франківськ)
Трутяк Р.І. (Львів)
Чупахіна С.В. (Івано-Франківськ)
Юрчишин О.І. (Івано-Франківськ)
Шипіцина О.В. (Вінниця)
Якубовська І.О. (Івано-Франківськ)
Ain Raal (Естонія)
Katarzyna Walicka-Cyrgus (Польща)
Leroy Joel (Ветнам)
Maria Teresa Mingo-Gomez (Іспанія)
Melnychouk Nelya (Бостон, США)
Sandra Jimenez Del Barrio (Іспанія)
Tomasz Kulpok-Bagiński (Польща)
Viliam Donic (Словачія)
Marino Marco Vito (Італія)**Секретар інформаційної служби:** Косташук Т.З.**Коректори з мов:**Родчин З.Я., Рибчинська Р.С., Шпільчак Л.Я.
Жмендак Н.В., Тихонюк Х. Я., Гончарук О.В.
Пачків М.А., Деніна Р.В.
Чурпій І.І.**Комп'ютерна верстка та дизайн:****Художній редактор:**

The Ministry of Health Care of Ukraine
Ivano-Frankivsk National Medical University**“Art of Medicine”**

scientific and practical journal

№ 2 (30) April-June, 2024**Category B****The journal is listed in international scientometric data bases:****Founder and publisher:**
Ivano-Frankivsk National
Medical University**Certificate of state registration**
KB № 22689-12589P
of 24.03.2017

R30-02985 R40-02979

Approved for publication by the
Scientific Council of
Ivano-Frankivsk National
Medical University
the Protocol № 6 from 30.05.2017The Journal is on the List of
Specialized Editions in which the
main results of scientific research
are allowed to be published.

The main specialities are:

221 - Dentistry,

222 – Medicine,

227 – Physical therapy,

ergotherapy,

228 – Pediatrics

(The Order of Ministry of Education
and Science of Ukraine of 15.10.2019
№1301)226 - Pharmacy, Industrial Pharmacy
(The Order of Ministry of Education
and Science of Ukraine of 25.10.2023
№1309)**Editorial Office Address:**
Ivano-Frankivsk National Medical
University
Halytska Street, 2
Ivano-Frankivsk
76018 Ukraine

Tel: (0342) 53-32-95;

(0342) 53-79-84.

Fax: (03422) 2-42-95

www.art-of-medicine.ifnmu.edu.ua

E-mail: artmedifdmu@gmail.com

artofmedicine@ifnmu.edu.ua

Google Scholar, “Scientific Periodicals of Ukraine” the Vernadsky
National Library of Ukraine, Academic Resource Index – ResearchBib,
Directory of open access scholarly resources (ROAD),
Directory of Research Journals Indexing (DRJI), EuroPub, Crossref**Editorial Director:** M.M. Rozhko **Managing Editor:** I.K. Churpii
Science Editor: I.P. Vakaliuk**Editorial Board:**O.Ya. Andriichuk, V. M.Dudnyk, G.M. Ersteniuk,
O.M. Koshovyi, Z.R. Ozhohan, S.V. Fedorov**Associate Editors:**

O.D. Aleksandruk (Ivano-Frankivsk)

R.R. Antoniv (Ivano-Frankivsk)

T.G. Bakaliuk (Ternopil)

V.I. Bida (Kyiv)

V.B. Borisenko (Kharkiv)

P.O. Boldizhar (Uzhhorod)

O.S. Bobrykovych (Ivano-Frankivsk)

O.I. Denysenko (Chernivtsi)

I.V. Diakiv (Ivano-Frankivsk)

O.M. Didushko (Ivano-Frankivsk)

N.V. Vasyliuk (Ivano-Frankivsk)

S.M. Vasyliuk (Ivano-Frankivsk)

R.M. Vitovskii (Kyiv)

V.A. Georgiyants (Kharkiv)

M.A. Georgiyants (Kharkiv)

N.I. Henyk (Ivano-Frankivsk)

N.A. Godlevskaya (Vinnitsya)

N.R. Golod (Ivano-Frankivsk)

V.V. Holotyuk (Ivano-Frankivsk)

N.I. Hudz (Lviv)

A.R. Hrytsyk (Ivano-Frankivsk)

O.Ya. Zhurakivska (Ivano-Frankivsk)

E.O. Kindrativ (Ivano-Frankivsk)

T.O. Ilashchuk (Chernivtsi)

T.V. Iliina (Ivano-Frankivsk)

T.M. Kovalyshyn (Ivano-Frankivsk)

N.M. Kozan (Ivano-Frankivsk)

Z.R. Kocherha (Ivano-Frankivsk)

D.M. Korol (Poltava)

O.K. Koloskova (Chernivtsi)

S.V. Kolisnyk (Kharkiv)

A.Ye. Kryzhanivska (Ivano-Frankivsk)

M.Yu. Kupnovytska-Sabadosh

(Ivano-Frankivsk)

R.V. Kutsyk (Ivano-Frankivsk)

O.Y. Kuzenko (Ivano-Frankivsk)

O.S. Kukhtenko (Kharkiv)

I.S.Lembryk (Ivano-Frankivsk)

I.O. Lisetska (Ivano-Frankivsk)

R.A. Lutkovskiy (Vinnitsya)

V.V. Maksymyuk (Chernivtsi)

N.P. Makhlynets (Ivano-Frankivsk)

I.V. Melnuk (Ivano-Frankivsk)

D.O.Melnyk (Ivano-Frankivsk)

H.M. Melnychuk (Ivano-Frankivsk)

N.E. Nesterchuk (Rivne)

R.V. Nesterak (Ivano-Frankivsk)

I.V. Paliichuk (Ivano-Frankivsk)

V.P. Pyuryk (Ivano-Frankivsk)

M. M.Pustovoit (Ivano-Frankivsk)

V.P.Prytula (Kyiv)

V.I.Popovych (Ivano-Frankivsk)

S.O. Ostafijchuk (Ivano-Frankivsk)

L.I. Oleksiuk (Ivano-Frankivsk)

S.I. Savoliuk (Kyiv)

R.V. Sabadosh (Ivano-Frankivsk)

I.A.Sas (Ivano-Frankivsk)

N.M. Seredyuk (Ivano-Frankivsk)

V. M. Senchii (Ivano-Frankivsk)

A.O.Stetskiv (Ivano-Frankivsk)

O.A. Struk (Ivano-Frankivsk)

O.V. Shypitsina (Vinnitsya)

R.I. Trutiak (Lviv)

S. V. Chupakhina (Ivano-Frankivsk)

I.O. Yakubovska (Ivano-Frankivsk)

O.I. Yurchyshyn (Ivano-Frankivsk)

Ain Raal (Естонія)

Katarzhyna Walicka-Cupryś (Poland)

Leroy Joel (Vietnam)

Maria Teresa Mingo-Gomez (Spain)

Melnitchouk Nelya (Boston, USA)

Sandra Jimenez Del Barrio (Spain)

Tomasz Kulpok-Bagiński (Poland)

Viliam Donic (Slovakia)

Marino Marco Vito (Italy)

Information System Secretary: T.Z. Kostashchuk

Foreign language Proofreading: Z.Ya. Rodchyn, R.S. Rubchynska

L.Ya. Shpilchak, N.V. Zhmendak

K. Ya. Tykhonyuk, O.V.Honcharuk

M. A.Pachkiv.

R.V. Denina

Computer Design and
desktop publishing:

Art Editor:

I.I. Churpii

The work of the Editorial Board is focused on the norms and principles of the International Committee of Medical Journal EditorsThis work is licensed under a Creative Commons
Attribution 4.0 International License

ЗМІСТ
ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ**ОСОБЛИВОСТІ СТРУКТУРНИХ ЗМІН
ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ У ПАЦІЄНТІВ З
ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ ТА
ДІАБЕТИЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК**

А.П. Верещинська, А.М. Урбанович

**ТРЕПАН-БІОПСІЯ ПІД УЛЬТРАЗВУКОВОМ
НАВЕДЕННЯМ ЯК МЕТОД
ГІСТОЛОГІЧНОЇ ВЕРИФІКАЦІЇ ПРИ
ЗЛОЯКІСНИХ НОВОУТВОРЕННЯХ
ЯЙНИКА**Д.А. Веремей, С.М. Балака, Р.А. Грицик,
І.А. Дмитренко, А.Є. Крижанівська**ОЦІНКА ДИНАМІЧНИХ ЗМІН
МІСЦЕВОГО ІМУННОГО СТАТУСУ
ХВОРИХ З ОРОФАРИНГЕАЛЬНИМ
РАКОМ НА ФОНІ ПРОМЕНЕВОЇ ТА
ХІМІОПРМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ**Г.А. Гірна, І.Д. Костишин, П.І. Михайлюк,
З.Б. Попович**МЕТОДОЛОГІЯ ЗАБОРУ ТКАНИНИ
ЕНДОМЕТРІЯ У ЖІНОК З БЕЗПЛІДДЯМ ТА
АНАМНЕЗОМ ПОСТКОВІДНОГО
СИНДРОМУ**І.С. Головчак, О.Г. Бойчук, В.М. Мацькевич,
І.М. Купчак, І.П. Поліщук**РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА
САРКОМУ МАТКИ ІІ СТАДІЇ**

С.С. Давидюк, А.Є. Крижанівська

**ЦИНК ЯК ФАКТОР ПРОГНОЗУ ПЕРЕБІГУ
РАКУ ЯЄЧНИКА ІІІ-ІV СТАДІЇ**І.Т. Дрін, О.В. Кисилиця, С.В. Костелей,
А.Б. Мойсеєнко, Р.А. Грицик, А.Є. Крижанівська**АНАЛІЗ ФАКТОРІВ РИЗИКУ В
ПАЦІЄНТОК НА РАК ТІЛА МАТКИ**І.Б. Дяків, А.Є. Крижанівська,
І.В. Витриховська, О.П. Закала**АНАЛІЗ НЕОАД'ЮВАНТНОГО
ЛІКУВАННЯ ГОРМОНОЗАЛЕЖНИХ
ФОРМ РАКУ ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ (І-ІІІ ст.):
РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ**С.М. Івков, А.В. Андріїв, Ю.В. Стинський,
А.С. Жукович, І.А. Дмитренко,
А.Є. Крижанівська**АНАЛІЗ МЕТАХРОННИХ ЗЛОЯКІСНИХ
ПУХЛИН У ПАЦІЄНТОК НА
РАК ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ**С.В. Костелей, О.В. Кисилиця,
І.В. Витриховська, І.Т. Дрін, Р.А. Грицик,
І.Б. Дяків**CONTENTS**
ORIGINAL ARTICLES**FEATURES OF STRUCTURAL CHANGES
OF THE THYROID GLAND IN PATIENTS
WITH TYPE 2 DIABETES AND DIABETIC
KIDNEY DISEASE**

6 A.P. Vereshchynska, A.M. Urbanovych

**CORE-NEEDLE BIOPSY UNDER
ULTRASOUND GUIDANCE AS A METHOD
OF HISTOLOGICAL VERIFICATION IN
MALIGNANT OVARIAN NEOPLASMS**12 D. A. Veremey, S. M. Balaka, R. A. Hrytsyk,
I. A. Dmytrenko, A. Ye. Kryzhanivska**ASSESSMENT OF DYNAMIC CHANGES IN
THE LOCAL STATUS OF PATIENTS WITH
OROPHARYNGEAL CANCER ON THE
BACKGROUND OF RADIATION AND
CHEMORADIOTHERAPY**17 H.A. Hirna, I.D. Kostyshyn, P.I. Mykhailiuk,
Z.B. Popovych**METHODOLOGY OF ENDOMETRIAL
TISSUE SAMPLING IN WOMEN WITH
INFERTILITY AND A HISTORY OF
POST-COVID SYNDROME**25 I.S. Golovchak, O.H. Boychuk, V.M. Matskevych,
I.M. Kupchak, I.P. Polishchuk**RESULTS OF TREATMENT OF PATIENTS
WITH STAGE II UTERINE SARCOMA**

31 S.S. Davydiuk, A.Y. Kryzhanivska

**ZINC AS A PROGNOSTIC FACTOR IN
STAGE III-IV OVARIAN CANCER**39 I.T. Drin, O.V. Kyslytsya, S.V. Kosteley,
A.B. Moiseenko, R.A. Hrytsyk, A.Ye. Kryzhanivska**ANALYSIS OF RISK FACTORS IN PATIENTS
WITH ENDOMETRIAL CANCER**43 I. B. Dyakiv, A. E. Kryzhanivska,
I. V. Vytrychovska, O. P. Zakala**ANALYSIS OF NEOADJUVANT
TREATMENT OF HORMONE-DEPENDENT
FORMS OF BREAST CANCER (STAGE I-III):
RETROSPECTIVE ANALYSIS**50 S.M. Ivkov, F.V. Andriiv, Yu.V. Stinskyi,
A.S. Zhukovych, I.A. Dmytrenko,
A.E. Kryzhanivska**ANALYSIS OF METACHRONOUS
MALIGNANT DISEASES IN BREAST
CANCER PATIENTS**57 S.V. Kosteley, O.V. Kyslytsya, I.V. Vytrykhovska,
I.T. Drin, R.A. Hrytsyk, I.B. Dyakiv

**ОПТИМІЗАЦІЯ ДІАГНОСТИКИ
ЛІМФОГЕННОГО МЕТАСТАЗУВАННЯ У
ХВОРИХ НА РАК ОБОДОВОЇ КИШКИ ЗА
ДОПОМОГОЮ ПРОМЕНЕВИХ МЕТОДІВ
ОБСТЕЖЕННЯ**

С.В. Маліборська, В.В. Голотюк

**OPTIMIZATION OF THE DIAGNOSIS OF
LYMPH NODE METASTASIS IN PATIENTS
WITH COLORECTAL CANCER USING
RADIOLOGICAL IMAGING METHODS**

63 S.V. Maliborska, V.V. Holotiuk

**ОРГАНОЗБЕРІГАЮЧІ ДОСТУПИ ПРИ
ХІРУРГІЧНІЙ КОРЕКЦІЇ ЕСТЕТИЧНИХ
ДЕФОРМАЦІЙ НОСА**

В.В. Олашин

**ORGAN-SAVING APPROACHES IN THE
SURGICAL CORRECTION OF AESTHETIC
DEFORMATIONS OF THE NOSE**

69 V.V. Olashin

**ЕФЕКТИВНІСТЬ СПОСОБУ ВИБОРУ
ОПТИМАЛЬНОГО ПРЕПАРУВАННЯ
ВІТАЛЬНИХ ЗУБІВ ПІД НЕЗНІМНІ
КОНСТРУКЦІЇ ЗУБНИХ ПРОТЕЗІВ ЗА
АНАЛІЗОМ КОНУСНО-ПРОМЕНЕВОЇ
КОМП'ЮТЕРНОЇ ТОМОГРАФІЇ**

М.І. Палійчук, М.М. Рожко

**EFFECTIVENESS OF THE METHOD OF
SELECTING THE OPTIMAL PREPARATION
OF THE VITAL TEETH FOR FIXED
DENTURES BASED ON THE ANALYSIS OF
CONE BEAM COMPUTED TOMOGRAPHY**

74 M.I. Paliychuk, M.M. Rozhko

**РЕЦИДИВИ ГОРМОНОЗАЛЕЖНОГО РАКУ
ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ**Д.І. Петриляк, А.В. Андріїв,
Ю.В. Стинський, А.Є. Крижанівська**RECURRENCES OF HORMONE-DEPEND-
ENT BREAST CANCER**81 D.I. Petryliak, A.V. Andriiv, Yu.V. Stynskiy,
A.E. Kryzhanivska**ПРОТИГРИБКОВА АКТИВНІСТЬ 1-(4-
Р-ФЕНІЛ)-3-((1Н-[1,2,4]-ТРИАЗОЛ-5-ІЛ)ТІО)
ПРОЛІДИН-2,5-ДІОНІВ ЩОДО
ОСНОВНИХ ЗБУДНИКІВ ОПОРТУНІСТИ-
ЧНИХ МІКОЗІВ**

В.В. Процюк

**ANTIFUNGAL ACTIVITY OF 1-(4-R-PHE-
NYL)-3-((1H-[1,2,4]-TRIAZOLE-5-
YL)THIO)PYRROLIDINE-2,5-DIONES
AGAINST THE MAIN PATHOGENS OF
OPPORTUNISTIC MYCOSES**

86 V.V. Protsiuk

**THE ESTIMATION CRITERIA OF THE
PLATINUM-BASED CHEMOTHERAPY
EFFECTIVENESS**

А.І. Rybin

**THE ESTIMATION CRITERIA OF THE
PLATINUM-BASED CHEMOTHERAPY
EFFECTIVENESS**

95 A.I. Rybin

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ЛІКУВАЛЬ-
НОГО ПАТОМОРФОЗУ ЗЛОЯКІСНИХ
ЕПІТЕЛІАЛЬНИХ ПУХЛИН У ПАЦІЄНТІВ
ІЗ МІСЦЕВО ПОШИРЕНИМИ РЕЗЕКТАЛЬ-
НИМИ НОВОУТВОРАМИ ОБОДОВОЇ
КИШКИ ЗА УМОВИ ВИКОРИСТАННЯ
ДООПЕРАЦІЙНОЇ ХІМІОПРОМЕНЕВОЇ
ІНДУКЦІЇ**

Т.І. Терен, Ю.Д. Партикевич, Р.А. Грицик

**RESULTS OF THE STUDY OF
THERAPEUTIC PATHOMORPHOSIS OF
MALIGNANT EPITHELIAL TUMORS IN
PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED
RESECTABLE COLON TUMORS UNDER
PREOPERATIVE CHEMORADIATION
INDUCTION**

101 T. I. Teren, Yu. D. Partykevych, R. A. Hrytsyk

**ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА
РАК ШИЙКИ МАТКИ ІВ-ІІА СТАДІЇ**

В.В. Тимофіїв, А.Є. Крижанівська

**SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS
WITH STAGE IB-IIA CERVICAL CANCER**

107 V.V. Tymofiiiv, A.E. Kryzhanivska

**СТРУКТУРА ВРОДЖЕНИХ ВАД РОЗВИТКУ
ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ У
ДІТЕЙ НЕОНАТАЛЬНОГО ВІКУ**

Н.В. Фокшанська, З.Р. Кочерга

**STRUCTURE OF CONGENITAL
MALFORMATIONS OF THE
GASTROINTESTINAL TRACT IN
NEWBORNS**

112 N.V. Fokshanska, Z.R. Kocherha

**ОБҐРУНТУВАННЯ АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ
ЕФЕКТИВНОСТІ ОЗОНОТЕРАПІЇ В
КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ
ЗАХВОРЮВАНЬ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ
ПОРОЖНИНИ РОТА ТА ПАРОДОНТА**

І.В. Шпак, М.О. Дуднікова

**EVALUATION OF ANTIBACTERIAL
EFFICIENCY OF OZONAZED OIL IN
COMPLEX TREATMENT OF THE ORAL
MUCOSA AND PERIODONTAL DISEASES**

118 I.V. Shpak, M.O. Dudnikova

МЕДИЧНА ОСВІТА

**КОМПЕТЕНТІСНИЙ ПІДХІД ДО
ОРГАНІЗАЦІЇ ВИВЧЕННЯ ВІЗУАЛЬНИХ
ФОРМ РАКУ НА КАФЕДРІ ОНКОЛОГІЇ**

В.В. Голотюк, І.С. Голотюк, Г.А. Гірна,
Р.А. Грицик, З.Б. Попович

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

**ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА
ПАТОГЕНЕТИЧНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ
ПРИ РОЗАЦЕА ТА ПСОРИАЗІ (ОГЛЯД
ЛІТЕРАТУРИ)**

Х.Я. Николаичук, І.М.Тороус

**ІННОВАЦІЙНІ МЕТОДИ ФІЗИЧНОЇ
ТЕРАПІЇ ПРИ СКОЛІОЗІ**

О.В. Семенчук, Н.Є. Нестерчук, І.О. Михайлова,
Є.А. Довніч, О.С. Ярмошевич, О.Ю. Серков

ВИПАДКИ З ПРАКТИКИ

**ARE ALECTINIB-INDUCED MYALGIA AND
ELEVATION CREATINE PHSPHOKINASE
PREDICTORS OF HIGH RECURRECCE-
FREE SURVIVAL? CASE REPORT**

О.І. Vynnychenko, R.A. Moskalenko

ВИМОГИ ДО ОФОРМЛЕННЯ СТАТЕЙ

MEDICAL EDUCATION

**COMPETENCY-BASED APPROACH TO THE
ORGANIZATION OF THE STUDY OF
VISUAL FORMS OF CANCER AT THE
DEPARTMENT OF ONCOLOGY**

124 V.V. Holotyuk, I.S. Holotyuk, H.A. Hirna,
R.A. Hrytsyk, Z.B. Popovych

LITERATURE REVIEW

**COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF
PATHOGENIC FEATURES IN ROSACEA
AND PSORIASIS (LITERATURE REVIEW)**

129 Kh.Ya. Nykolaichuk, I.M. Torous

**INNOVATIVE METHODS OF PHYSICAL
THERAPY FOR SCOLIOSIS**

133 O.V. Semenchuk, N. E. Nesterchuk,
I. O. Mykhailova, E. A. Dovnich,
O. S. Yarmoshevyeh, O. Yu. Sierkov

CLINICAL CASES

**ARE ALECTINIB-INDUCED MYALGIA AND
ELEVATION CREATINE PHSPHOKINASE
PREDICTORS OF HIGH RECURRECCE-
FREE SURVIVAL? CASE REPORT**

140 O.I. Vynnychenko, R.A. Moskalenko

AUTHOR GUIDELINES

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

DOI: 10.21802/artm.2024.2.30.6

УДК 616.441:616.379-008.65:616.61]-06

ОСОБЛИВОСТІ СТРУКТУРНИХ ЗМІН ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ У ПАЦІЄНТІВ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ ТА ДІАБЕТИЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК

А.П. Верещинська, А.М. Урбанович

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра ендокринології, м. Львів, Україна**ORCID: 0000-0001-9643-7589, e-mail: dr.andriana.ver@gmail.com**ORCID: 0000-0003-3676-7345, e-mail: alinaur@dr.com*

Резюме. Цукровий діабет 2 типу (ЦД2) - це метаболічне захворювання, яке характеризується системними ураженнями та призводить до хронічних ускладнень. Одним з поширених мікросудинних ускладнень ЦД2 є діабетична хвороба нирок (ДХН). Захворювання щитоподібної залози (ЩЗ) та ЦД2 взаємопов'язані та двонаправлені ендокринні розлади. Пацієнти із ЦД2 можуть мати різноманітні структурні зміни в ЩЗ, що вимагають оцінки за допомогою ультразвукового дослідження (УЗД). Крім того, зміни функціонального стану нирок прямо впливають на роботу ЩЗ, проте немає достатньо інформації про взаємозв'язок саме ДХН та морфологічних змін ЩЗ.

Мета - дослідити особливості структурних змін ЩЗ у пацієнтів із ЦД2 та ДХН.

Матеріали і методи. У дослідженні взяло участь 125 пацієнтів із ЦД2 та ДХН, які перебували на стаціонарному лікуванні у ЛОДКЛДЕЦ в період з лютого 2022 р. по квітень 2023 р. Відповідно до ступеня ризику прогресування ДХН сформовано 4 групи, та проведено УЗД ЩЗ з метою обчислення об'єму та оцінки структури залози. Статистичні порівняння проводили за допомогою t-тестів незалежних вибірок для даних із нормальним розподілом і χ^2 -тестів для відсотків.

Результати. Виявлено збільшення об'єму ЩЗ відповідно до стадії прогресування ДХН ($17,24 \pm 4,01$, $18,36 \pm 3,0$, $20,06 \pm 4,21$ см³, $p < 0,05$). Доведено пряму кореляцію між ІМТ та об'ємом ЩЗ ($r = 0,013$; $0,137$ та $0,85$ відповідно до груп). Спостерігався позитивний кореляційний зв'язок у всі групи між креатиніном та об'ємом ЩЗ ($r = 0,094$; $0,372$; $0,045$, $p < 0,01$), а також між САК й об'ємом ЩЗ ($r = 0,004$; $0,097$; $0,552$, $p < 0,01$ відповідно). Крім того було відзначено негативний кореляційний зв'язок між рШКФ та об'ємом ЩЗ ($r = -0,278$; $-0,351$; $-0,362$; $p < 0,01$). Підтверджено прямий вплив збільшення рівня ТТГ на об'єм ЩЗ ($r = 0,291$; $0,231$; $0,245$, $p < 0,05$) у всіх групах відповідно. Частка пацієнтів із вузловими утвореннями ЩЗ становила (36,8%, 51,5%, 68,8%, $p < 0,05$) та з ознаками АІТ (22,4 %, 18,2 %, 31,2%) у всіх групах відповідно.

Висновки. У пацієнтів із ЦД2 відповідно до ризику прогресування ДХН вірогідно збільшувався об'єм й поширеність вузлів ЩЗ, тоді як частота виявлення ознак АІТ була незначною.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, діабетична хвороба нирок, структурні зміни щитоподібної залози, об'єм щитоподібної залози, вузли щитоподібної залози, ультразвукові ознаки аутоімунного тиреоїдиту.

Вступ. Цукровий діабет 2 типу є хронічним прогресуючим захворюванням, що характеризується комплексними метаболічними і гемодинамічними змінами в організмі. Основну роль у патогенезі цього захворювання відіграє резистентність до інсуліну, ожиріння та дисфункція β -клітин підшлункової залози. Ці зміни сприяють розвитку порушення метаболізму глюкози і ліпідів, що у свою чергу призводить до численних хронічних ускладнень ЦД2. У пацієнтів із ЦД2 спостерігається лінійне збільшення індексу маси тіла (ІМТ) та абдомінальне ожиріння, що є наслідком змін у морфології та розподілі жирової тканини в черевній порожнині [1, 2, 3, 4].

Найпоширенішим мікросудинним ускладненням ЦД2 є ДХН. Це сукупність усіх патологічних змін у нирках при ЦД2, що може призвести до швидкого прогресування ниркової недостатності [5]. Основні клінічні прояви ДХН: втрата білка з сечею, зниження рівня сироваткового альбуміну та зниження розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ). Мікроальбумін у сечі включає преальбумін, тиреоїд-

зв'язуючий глобулін та білок-транспортер тироксину. Зниження концентрації цих білків може призвести до порушення транспорту та метаболізму тироксину, що спричиняє структурні та функціональні зміни в щитовидній залозі (ЩЗ). Такі зміни можуть виявлятися при ультразвуковому дослідженні (УЗД) у вигляді збільшення розмірів залози, а також у зміні її структури [1, 6]. Зниження рШКФ порушує елімінацію тиреоїдних гормонів та неорганічного йоду, що у свою чергу призводить до збільшення їх концентрації в сироватці крові. Це провокує гіпертрофію ЩЗ через подовження ефекту Вольфа-Чайкова, який полягає у підвищеній чутливості ЩЗ до великих доз йоду [7].

Нещодавні дослідження підтверджують наявність тісного зв'язку між ЦД2, ожирінням та утворенням множинних вузлів у ЩЗ через регуляцію експресії генів та стимуляцію проліферації, диференціацію клітин ЩЗ [8, 9]. Гіперінсулінемія, яка виникає при цих захворюваннях, відіграє важливу роль у регуляції клітинних функцій, диференціації та проліферації, що має значний вплив на стан ЩЗ [10].

Додатково інсулінорезистентність впливає на розподіл і структуру кровоносних судин, активуючи ангиогенез. Також вона стимулює поділ клітин, має антиапоптозний ефект, що подовжує виживання клітин і сприяє гіперплазії тканини ЦЗ [9].

ЦД2 є системним запальним процесом низького рівня, який супроводжується підвищеним рівнем оксидативного стресу та ендотеліальною дисфункцією [1,10]. Неспецифічне системне запалення може спричинити гіперплазію та утворення вузлів ЦЗ через пошкодження її тканини [8].

Мета роботи. Дослідити особливості структурних змін щитоподібної залози у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу та діабетичною хворобою нирок.

Визначити вплив інсулінорезистентності, ожиріння, глікемічного контролю, показників ниркових функцій на структуру щитоподібної залози. Оцінити кореляцію між об'ємом щитоподібної залози та ступенем ризику прогресування діабетичної хвороби нирок. Визначити частоту вузлових утворень щитоподібної залози та ознаки аутоімунного тиреоїдиту за допомогою УЗД.

Матеріали та методи. Дослідження виконано на клінічній базі кафедри ендокринології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького (ЛНМУ ім. Д. Галицького) у Львівському обласному державному клінічному лікувально-діагностичному ендокринологічному центрі в період з лютого 2022 р. по квітень 2023 р. Комплекс досліджень був проведений відповідно до етичних та морально-правових вимог Статуту Української асоціації з біоетики та нормам GCP (1992 р.), GLP (2002 р.), принципів Гельсінської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицини та було схвалене комісією з біоетики Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького (Протокол №1 засідання Вченої ради медичного факультету №2 ЛНМУ ім. Д. Галицького від 31 січня 2022р.). Для проведення дослідження було відібрано 125 осіб із ЦД2.

Критерії включення у дослідження: вік 35-70 років; варифікований діагноз ЦД2 та ДХН згідно з міжнародними рекомендаціями KDIGO Diabetes Working Group 2022 [11,12]; виявлені при УЗД структурні зміни ЦЗ; інформована згода щодо участі у дослідженні; згода щодо обробки конфіденційної інформації. Критерії виключення з групи дослідження: наявність ЦД 1 типу; вік - від 35 до 70 років; наявність інфекцій сечовидільної системи; хворі із хронічною серцевою чи печінковою недостатністю; відмова підписати інформаційну згоду.

Перша (I) група складалася із 76 пацієнтів з помірно підвищеним ризиком прогресування ДХН, друга (II) група – 33 хворих із високим ризиком прогресування ДХН й 16 учасників із високим ризиком прогресування ДХН становили третю (III) групу.

Для оцінки розвитку ожиріння та інсулінорезистентності використовувалося визначення індексу маси тіла (ІМТ) [13]. Високий рівень ІМТ тісно пов'язаний з підвищеною масою жирової тканини та інсулінорезистентністю через ряд механізмів, таких як запальні процеси, порушення метаболізму ліпідів та підвищене виділення адипокінів [3,4].

Ожиріння є одним з основних чинників розвитку інсулінорезистентності, яка у свою чергу відіграє основну роль у патогенезі ЦД2. За даними ВООЗ, індекс маси тіла – є відомим і простим методом для оцінки ступеня ожиріння, який використовують у клінічній практиці та наукових дослідженнях. Згідно з рекомендаціями ВООЗ, класифікація ІМТ для осіб з ожирінням є такою: I ступінь: 30–34,9 кг/м²; II ступінь: 35–39,9 кг/м²; III ступеня: ІМТ ≥ 40 кг/м². За даними науковців, ІМТ ≥26,2 кг/м² свідчить про важку інсулінорезистентність у пацієнтів із ЦД2 [2].

Для оцінки компенсації ЦД2 визначали рівень HbA1c за допомогою хроматографічного методу. Функціональний стан нирок оцінювався за допомогою вимірювання рівня креатиніну біохімічним методом, а також проводили визначення рівня співвідношення альбумін/креатинінового (САК) у ранішній сечі напівкількісним методом [14]. Показник рШКФ вираховували за допомогою формули Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation, 2009, у якій враховують креатинін, вік та стать пацієнта [11,15]. Регуляцію роботи ЦЗ визначали за допомогою методу імуноферментного аналізу, оцінюючи рівень ТТГ (референтні значення, 0,4–4,0 mIU/l).

Додатково усім проводилося ультразвукове дослідження (УЗД) ЦЗ з метою визначення об'єму та морфологічної характеристики паренхіми залози (включаючи наявність вузлових утворень або УЗД-ознак хронічного аутоімунного тиреоїдиту (АІТ)). Обстеження виконувалося за допомогою ультразвукової системи Philips HD11XE (Philips Austria). Хворих досліджували в положенні лежачи, при цьому голова і шия були злегка піднятими.

Для оцінки об'єму ЦЗ за допомогою УЗД використовували формулу, запропоновану Brunn et al., яка відповідає рекомендаціям Всесвітньої організації охорони здоров'я та вимогам сучасних дослідників [16,17,18,19]. Сумарний об'єм ЦЗ обчислювався як сума об'ємів обох часток, незалежно від наявності або відсутності вузлів, без урахування розмірів перешийка. Об'єм кожної частки вираховувався як добуток лінійних розмірів з використанням поправочного коефіцієнту (довжина × ширина × висота × 0,479). У нашому дослідженні верхньою межею нормального об'єму ЦЗ для обох статей вважається показник до 18 см³. Ехоструктуру ЦЗ оцінювали та класифікували як однорідну та неоднорідну. Вузлом ЦЗ вважали, як обмежену окрему ділянку в залозі від 2 мм, яка сонографічно відрізнялася від навколишньої паренхіми. Вузлові утворення були як поодинокими, так і множинними. УЗД-ознаки АІТ характеризуються гіпоехогенною, неоднорідною дифузною структурою залози, що поєднується з фіброзними гіперехогенними тяжами та незначною дифузною підсиленою васкуляризацією [20,21].

Статистичні порівняння проводили за допомогою t-тестів незалежних вибірок для даних із нормальним розподілом і χ^2 -тестів для відсотків. Розрахунок середньоарифметичних показників (M), стандартного відхилення (SD). Безперервні змінні були проаналізовані за допомогою критерію достовірності Краскела–Уолліса. Для кореляційного аналізу було

виконано критерій Пірсона. Критичний рівень статистичної значущості складає $p < 0,05$.

Результати досліджень та їх обговорення.

Сформовані групи осіб увійшли до вікового інтервалу від 40 до 70 років. Середній вік обстежених I-ї групи становив $55,11 \pm 0,91$ років, пацієнтів II-ї групи склав $57,93 \pm 1,56$ років та досліджених III-ї групи $61,13 \pm 2,28$ роки.

Результати дослідження, наведені в (табл.2) продемонстрували, що достовірно вищий об'єм ЩЗ у всіх досліджуваних групах ($17,24 \pm 4,01$; $18,36 \pm 3,2$; $20,06 \pm 4,21$ см³, $p < 0,05$) і відзначено статистично значуще зростання цього показника залежно від ступеня ризику прогресування ДХН, що вказує на прямий вплив рівня альбумінурії та рШКФ на об'єм ЩЗ. Схожі дані описані в публікаціях Can Cao et al та Meng-chao Liu et al [1,7].

Установлено (табл. 1), що підвищений у всіх групах рівень HbA1c негативно корелював з об'ємом ЩЗ ($r = -0,265$, $-0,336$ та $-0,552$ відповідно для різних груп). Це вказує на те, що об'єм ЩЗ залишається стійким, незважаючи на стадію компенсації ЦД2. ІМТ у всіх досліджуваних групах ≥ 31 кг/м², що свідчить про наявність ожиріння I ступеня та інсулінорезистентність. Він позитивно корелював з об'ємом ЩЗ у всіх групах (відповідно $r = 0,013$; $0,137$ та $0,85$), що свідчить про те, що з підвищенням маси тіла та інсулінорезистентністю збільшується розмір ЩЗ. Схожі дані наведені в публікаціях Elpidia Demetriou et al [9]. Цей висновок підтверджує попередні дані, що вказують на прямий вплив інсулінорезистентності при ожирінні на розмір ЩЗ.

Таблиця 1

Показники кореляційного аналізу між об'ємом ЩЗ та середніми значеннями клініко – лабораторних показників $M \pm SD$ у пацієнтів із ЦД2 та ДХН

Показники	I-ша (n=76)		II-га (n=33)		III-тя (n=16)		P value
	M ± SD	R	M ± SD	r	M ± SD	r	
HbA1c (%)	9,27±1,80	-0,265	9,53±1,72	-0,336	9,9±2,25	-0,552	<0,05
ІМТ (кг/м ²)	31,42±5,85	0,013	31,23±4,11	0,137	31,54±3,62	0,085	>0,05
Креатинін (мкмоль/л)	85,9±17,33	0,094	102±21,37	0,372	133,7±27,79	0,045	<0,01
ШКФ (мл/хв/1,73м ²)	79,11±13,40	-0,278	62,43±17,3	-0,351	41,33±9,38	-0,362	<0,01
САК (мг/г)	120,9±61,82	0,004	214±77,02	0,097	329,4±68,6	0,552	<0,01
ТТГ (мкМО/мл)	2,69±3,10	0,291	3,13±3,3	0,231	4,89±3,21	0,245	<0,05

У всі групах спостерігався позитивний кореляційний зв'язок між креатиніном та об'ємом ЩЗ ($r = 0,094$; $0,372$; $0,045$, $p < 0,01$ відповідно до груп), а також позитивний кореляційний зв'язок між САК та об'ємом ЩЗ ($r = 0,004$; $0,097$; $0,552$, $p < 0,01$ відповідно). Спостерігається чітка тенденція до збільшення креатиніну та САК відповідно до груп пацієнтів, що вказує на пряме пропорційне зниження ниркових функцій відповідно до груп пацієнтів. Ці результати підтверджують пряму залежність між порушенням фільтраційної функції нирок, що проявляється у накопиченні продуктів обміну та втраті білка із сечею, збільшенням розміру ЩЗ.

Виявлено пропорційне підвищення рівня креатиніну відповідно до груп та наявність негативного кореляційного зв'язку між рШКФ та об'ємом ЩЗ ($r = -0,278$; $-0,351$; $-0,362$; $p < 0,01$), що вказує на зв'язок між порушенням екскреторної функції нирок, яка призводить до накопичення продуктів метаболізму та порушення елімінації тиреоїдних гормонів на розмір ЩЗ. Отримані нами дані підтверджують, що зниження функціонального стану нирок сприяє збільшенню об'єму ЩЗ. Подібні результати дослідження описав Meng-chao Liu et al [7]. За результатами дослідження виявлено пропорційно підвищений рівень ТТГ відповідно до ступеня ризику ДХН. Це може бути зумовлене негативним впливом гіперглікемії та порушенням функціонального стану нирок на гіпоталамо-гіпофізарну вісь, а саме порушення відповіді ТТГ на

рилізінг-гормони; збільшення періоду напіввиведення ТТГ та зменшення нічного піка ТТГ внаслідок зниження рШКФ [22,23,24]. Кореляційний аналіз довів, що між об'ємом ЩЗ та ТТГ ($r = 0,291$; $0,231$; $0,245$, $p < 0,05$) є прямий зв'язок. Отже, збільшення рівня ТТГ супроводжується збільшенням об'єму ЩЗ, яке могло виникнути через вплив ДХН на гіпоталамо-гіпофізарну систему, а також внаслідок зниження елімінації ТТГ нирками, що вказує на прямий стимуляційний вплив збільшення рівня ТТГ на об'єм ЩЗ, що можна пояснити стимуляційним впливом ТТГ на тиреоцити.

Наведено у табл.2 загальну високу поширеність порушень структури ЩЗ серед досліджуваних з урахуванням як вузлового зоба, так й ознак АІТ, – 82 хворих, що становить 65,6%, а також 68,3% з них були особи жіночої статі.

Зокрема, у 53 учасників виявлено вузлові утворення ЩЗ, що становить 43,2% від усіх досліджуваних. Кількість випадків вузлового зобу стрімко зростала у досліджуваних групах, відповідно до прогресування ДХН (36,8%, 51,5%, 68,8%, серед представлених груп $p < 0,05$ у всіх групах). Отже, ці результати свідчать про негативний вплив прогресуючих метаболічних порушень при ДХН на утворення вузлів ЩЗ, найзначніше через збільшення альбумінурії. Схожі дані продемонстрував Zexin Li et al у своєму дослідженні [1,3,5].

Таблиця 2

УЗД-характеристика ЩЗ у досліджуваних (M±m, %)

	Загальний	I-ша	II-га	III-тя	P ₁₋₂ value	P ₁₋₃ value	P ₂₋₃ value
об'єм ЩЗ (см ³)	17,83±3,88	17,24±4,01	18,36±3,2	20,06±4,21	<0,05	<0,05	<0,05
Вузли (%)	53 - 43,2%	36,8 %	51,5%	68,8%	<0,05	<0,05	<0,05
Ознаки АІТ (%)	29 - 23,2 %	22,4 %	18,2 %	31,2%	>0,05	>0,05	>0,05

Було виявлено 29 випадків ознак АІТ під час УЗД ЩЗ, що становить 23,2% від усіх учасників дослідження. Наші дані підтверджують той факт, що виявлення таких змін за допомогою УЗД не залежить від стадії ниркової недостатності, оскільки патологічні процеси, що відбуваються в нирках при ДХН, не впливають безпосередньо на аутоімунні процеси в ЩЗ. Проте частота виявлення цих ознак серед різних груп була статистично незначущою (22,4 %, 18,2 %, 31,2% відповідно, $p > 0,05$). Це свідчить про те, що прогресування порушень ниркової функції не має прямого впливу на виявлення частоти УЗД ознак АІТ при дослідженні ЩЗ.

Висновки. У дослідженні доведено прямий вплив ЦД2 та прогресування ДХН на структуру ЩЗ.

1. Об'єм ЩЗ збільшувався відповідно до ступеня прогресування ДХН.

2. При підвищенні рівня креатиніну та САК виникає статистично значуще збільшення об'єму ЩЗ.

3. Зниження рШКФ має достовірний зв'язок з об'ємом ЩЗ.

4. При зростанні ІМТ статистично значно зростає розмір ЩЗ.

5. Спостерігається збільшення рівня ТТГ відповідно до прогресування ДХН та відзначається його пряма кореляція з об'ємом ЩЗ.

6. Виявлено, що наявність усіх структурних порушень ЩЗ серед досліджуваних становила 65,6 %.

7. З'ясовано високу частоту структурних порушень ЩЗ серед жінок - 68,3%.

8. Статистично значуще збільшення частоти вузлових утворень ЩЗ відповідно до ступеня прогресування ДХН, що становило 42,4 % серед усіх досліджуваних.

9. Порушення структури ЩЗ з ознаками АІТ виявлено у 23,2 % досліджуваних, що є статистично незначущим.

10. Результати дослідження свідчать про те, що порушення ниркової функції у пацієнтів із ЦД2 може бути важливим показником для УЗД-скринінгу ЩЗ.

Перспективи подальших досліджень. Зростаюча поширеність ЦД2 серед населення світу свідчить про актуальність цієї проблеми, оскільки вплив ЦД2 на всі тканини є негативним. Це робить необхідним активне залучення лікарів різних спеціальностей до вирішення цієї проблеми. Для досягнення ефективності лікування ЦД2, запобігання прогресування ДХН та прогнозування ризику розвитку різних захворювань ЩЗ необхідно впровадити діагностику та моніторинг стану ЩЗ у пацієнтів із ЦД2. Це може включати регулярну оцінку структури ЩЗ за

допомогою УЗД та, за потреби, визначення рівнів тиреоїдних гормонів.

Такий підхід дозволить своєчасно виявляти та ефективно контролювати зміни ЩЗ, що можуть виникати у пацієнтів із ЦД2, та запобігати подальшим ускладненням.

References.

1. Can Cao, Zhao-Li Cui, Juan Miao, Jing-Xin Zhou, Xiao-Nan Wang, Jian Jin. The Correlation between Microalbuminuria and Thyroid Nodules in Type 2 Diabetic Mellitus. *International Journal of Endocrinology*.2022, Article ID 2789279, 6 pages, 2022. <https://doi.org/10.1155/2022/2789279>
2. Tsuyoshi Okura, Risa Nakamura, Yohei Fujioka, Sonoko Kawamoto-Kitao, Yuichi Ito, Kazuhisa Matsumoto, Kyoko Shoji, et al. Body mass index ≥ 23 is a risk factor for insulin resistance and diabetes in Japanese people: A brief report. *PLoS One*. 2018 Jul 20;13(7):e0201052. doi: 10.1371/journal.pone.0201052.
3. Samuel Klein, Amalia Gastaldelli, Hannele Yki-Järvinen, and Philipp E. Scherer. Why does obesity cause diabetes? *Cell Metab*. 2022 Jan 4;34(1):11-20. doi: 10.1016/j.cmet.2021.12.012.
4. Preethi Chandrasekaran, and Ralf Weiskirchen. The Role of Obesity in Type 2 Diabetes Mellitus-An Overview. *Int J Mol Sci*. 2024 Feb 4;25(3):1882. doi: 10.3390/ijms25031882.
5. Yi Chen, Wen Zhang, Ningjian Wang, Yuying Wang, Chiyu Wang, Heng Wan, Yingli Lu. Thyroid Parameters and Kidney Disorder in Type 2 Diabetes: Results from the METAL Study. *Journal of Diabetes Research*. 2020, Article ID 4798947, 11 pages, 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/4798947>
6. Zhiqiu Liu. Advance in the Correlation between Diabetic Nephropathy and Abnormal Serum Thyroid Hormone Levels in Patients. *Emergency Medicine International*.2023, Article ID 8947035, 9 pages, 2023. <https://doi.org/10.1155/2023/8947035>
7. Meng-chao Liu, Jia-lin Li, Yue-fen Wang, Yuan Meng, Zhen Cai, Cun Shen, Meng-di Wang, Wen-jing Zhao. Association between thyroid hormones and diabetic kidney disease in Chinese adults. *BMC Endocr Disord*. 2023 Mar 8;23(1):56. doi: 10.1186/s12902-023-01299-1. PMID: 36882783;
8. Zexin Li, Yiteng Huang, Xiang Chen, Chiju Wei, Peixuan Yang, Wencan Xu. The Effect of Inflammation on the Formation of Thyroid Nodules. *International Journal of Endocrinology*.2020 Jul 10;2020:9827349. doi:10.1155/2020/9827349.
9. Elpida Demetriou, Maria Fokou, Savvas Frangos, Panagiotis Papageorgis, Panayiotis A Economides,

- Aliki Economides. Thyroid Nodules and Obesity. *Life (Basel)*. 2023 May 31;13(6):1292. doi: 10.3390/life13061292
10. Yunzhao Tang, Tiantian Yan, Gang Wang, Yijun Chen, Yanjuan Zhu, Zhenhuan Jiang, et al. Correlation between Insulin Resistance and Thyroid Nodule in Type 2 Diabetes Mellitus. *International Journal of Endocrinology*, 2017;2017: 1617458. 8 pages, doi: 10.1155/2017/1617458.
 11. Nuha A ElSayed, Grazia Aleppo, Vanita R Aroda, Raveendhara R Bannuru, Florence M Brown, Dennis Bruemmer, Billy S Collins, et al.; on behalf of the American Diabetes Association. 11. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023 Jan 1;46(Suppl 1):S191-S202. doi: 10.2337/dc23-S011.
 12. Kidney, Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2020 Clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2020;98, s1-s115
 13. Weir CB, Jan A. BMI Classification Percentile And Cut Off Points. 2023 Jun. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan.
 14. Josef Coresh, Hiddo J L Heerspink, Yingying Sang, Kunihiko Matsushita, Johan Arnlov, Brad C Astor, Corri Black. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium and Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. Change in albuminuria and subsequent risk of end-stage kidney disease: an individual participant-level consortium meta-analysis of observational studies. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019 Feb;7(2):115-127. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30313-9.
 15. Ian H de Boer, Kamlesh Khunti, Tami Sadosky, Katherine R Tuttle, Joshua J Neumiller, Connie M Rhee, Sylvia E Rosas, et al. Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Diabetes Care*. 2022 Dec 1;45(12):3075-3090. doi: 10.2337/dci22-0027.
 16. Brunn J, Block U, Ruf G, Bos I, Kunze WP, Scriba PC. Volumetrie der Schilddrüsenlappen mittels Real-time-Sonographie [Volumetric analysis of thyroid lobes by real-time ultrasound (author's transl)]. *Dtsch Med Wochenschr*. 1981 Oct 9;106(41):1338-40. German. doi: 10.1055/s-2008-1070506.
 17. Konca C, Elhan AH. Unveiling the Accuracy of Ultrasonographic Assessment of Thyroid Volume: A Comparative Analysis of Ultrasonographic Measurements and Specimen Volumes. *J Clin Med*. 2023 Oct 19;12(20):6619. doi: 10.3390/jcm12206619.
 18. Viduetsky A, Herrejon CL. Sonographic Evaluation of Thyroid Size: A Review of Important Measurement Parameters. *Journal of Diagnostic Medical Sonography*. 2019;35(3):206-210. doi:10.1177/8756479318824290
 19. Lee MK, Na DG, Joo L, Lee JY, Ha EJ, Kim JH, Jung SL, Baek JH. (2023, Jan). Standardized Imaging and Reporting for Thyroid Ultrasound: Korean Society of Thyroid Radiology Consensus Statement and Recommendation. *Korean J Radiol*. 24 (1): 22–30. doi: 10.3348/kjr.2022.0894.
 20. Edgar A. Zamora; Swapnil Khare; Sebastiano Cassaro. Thyroid Nodule. [Updated 2023 Sep 4]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024
 21. Weerakkody Y, Lau H, Kim E, et al. Hashimoto thyroiditis. Reference article, Radiopaedia.org. 2024.May. <https://doi.org/10.53347/rID-8923>
 22. Stanley U. Ogbonna, Ignatius U. Ezeani. Risk factors of thyroid dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 Jul 4;10:440. doi:10.3389/fendo.2019.00440.
 23. Zhi Yang, Peng Duan, Weihong Li, Ronghui Nie, Xiaoyang Lou, Lina Wang,. The correlation between thyroid hormone levels and the kidney disease progression risk in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2022 Jan 5;15:5967. doi: 10.2147/DMSO.S347862.
 24. Ifthekar Ansari, Sunil Kumar, Sourya Acharya, Sachin Agrawal , Keyur Saboo 3. Thyroid dysfunction at different stages of chronic kidney disease: a cross-sectional study at a Rural Teaching College in Central India. *Cureus*. 2023 Jul 19;15(7):e42130. doi:10.7759/cureus.42130.

UDC 616.441:616.379-008.65:616.61]-06

FEATURES OF STRUCTURAL CHANGES OF THE THYROID GLAND IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES AND DIABETIC KIDNEY DISEASE

A.P. Vereshchynska, A.M. Urbanovych

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, department of endocrinology, Lviv, Ukraine
 ORCID: 0000-0001-9643-7589,
 e-mail: dr.andriana.ver@gmail.com
 ORCID: 0000-0003-3676-7345,
 e-mail: alinaur@dr.com

Abstract. Type 2 diabetes mellitus 2 (T2DM) is a metabolic disease that is characterized by systemic lesions and leads to chronic complications. One of the common microvascular complications of T2DM is diabetic kidney disease (DKD). Changes in the thyroid gland and T2DM structure are the most frequent reasons for consulting an endocrinologist. Thyroid gland disorders and T2DM are interrelated endocrine disorders with bidirectional communication. Patients with T2DM may have a variety of structural changes in the thyroid, such as hypertrophy and nodules, requiring evaluation by noninvasive ultrasound. According to scientific research, the relationship between T2DM and thyroid dysfunction has been quite actively investigated in recent years. In addition, changes in the kidneys' functional state directly impact thyroid work, but data on the relationship between DKD and thyroid morphological changes are limited.

The aim. The goal is to investigate the features of structural changes in the thyroid gland in patients with type 2 diabetes mellitus and diabetic kidney disease.

Materials and methods. The study involved 125 patients with T2DM type and DKD undergoing inpatient treatment at the Lviv Regional State Clinical Medical and Diagnostic Endocrinological Center from February 2022

to April 2023. Patients were divided into 4 groups, according to the degree of risk of progression DKD, laboratory tests were conducted and ultrasound of thyroid was performed to calculate the volume and assess the gland's structure. Statistical comparisons were performed using independent samples t-tests for normally distributed data and χ^2 -tests for percentages.

Results. An increase in the thyroid volume was detected according to the stage of progression of DKD (17.24 ± 4.01 , 18.36 ± 3.2 , 20.06 ± 4.21 cm³, $p < 0.05$). A direct correlation between BMI and thyroid volume was proved ($r = 0.013$, 0.137 and 0.85 , respectively, for the groups). A positive correlation was observed in all groups between creatinine and thyroid volume ($r = 0.094$; 0.372 ; 0.045 , $p < 0.01$) and between albumin-creatinine ratio and TG volume ($r = 0.004$; 0.097 ; 0.552 , $p < 0.01$ respectively). As well as a negative correlation between eGFR and thyroid volume ($r = -0.278$; -0.351 ; -0.362 ; $p < 0.01$). The direct effect of increasing TSH level on TG volume was confirmed ($r = 0.291$; 0.231 ; 0.245 , <0.05) in all groups, respectively. The proportion of patients with thyroid nodules was (36,8%, 51,5%, 68,8%, $p < 0.05$) and with signs of autoimmune thyroiditis on ultrasound examination (22,4%, 18,2%, 31,2%) in all groups respectively.

Conclusions. The direct influence of T2DM and the progression of DKD on the structure of the thyroid gland was proven in the study. The volume of the thyroid gland increased according to the risk of progression of DKD. The study results indicate a positive correlation between BMI, creatinine levels, albumin-creatinine ratio, and TSH and a negative correlation between eGFR and thyroid volume. An increase in the level of TSH is observed following the progression of DKD and its direct correlation with the thyroid volume. It was found that the presence of all structural thyroid disorders among the subjects was 65.6%. A statistically significant increase in the frequency of nodular formations of the thyroid gland, which was 42.4% among all studied, and a statistically insignificant number of cases of ultrasound signs of autoimmune thyroiditis - 23.2% volume of the thyroid gland. The study results indicate that impaired renal function in patients with T2DM may be an important indicator for thyroid gland screening.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, diabetic kidney disease, structural changes of the thyroid gland, thyroid volume, thyroid nodules, autoimmune thyroiditis on ultrasound examination.

Стаття надійшла в редакцію 10.05.2024 р.
Стаття прийнята до друку 17.06.2024 р.

DOI: 10.21802/artm.2024.2.30.12
УДК 616-073.7+618.11-006

ТРЕПАН-БІОПСІЯ ПІД УЛЬТРАЗВУКОВИМ НАВЕДЕННЯМ ЯК МЕТОД ГІСТОЛОГІЧНОЇ ВЕРИФІКАЦІЇ ПРИ ЗЛОЯКІСНИХ НОВОУТВОРЕННЯХ ЯЙНИКА

Д.А. Веремей¹, С.М. Балака¹, Р.А. Грицик², І.А. Дмитренко², А.Є. Крижанівська^{1,2}

¹Комунальне некомерційне підприємство «Прикарпатський клінічний онкологічний центр Івано-Франківської обласної ради», м. Івано-Франківськ, Україна

²Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра онкології, м. Івано-Франківськ, Україна

ORCID ID: 0000-0002-6422-114X, e-mail: dr.veremey@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-9284-5697, e-mail: balaka.svjat@gmail.com

ORCID ID: 0000-0003-3592-2606, e-mail: grytsyk95@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-9174-5427, e-mail: altmed.igor@gmail.com

ORCID ID: 0000-0001-7720-7374, e-mail: anna.nivska@gmail.com

Резюме. Рак яйників (РЯ) є сьомою за поширеністю злоякісною пухлиною, діагностованою в жінок, восьмою провідною причиною смертності від раку в усьому світі та найпоширенішою причиною смерті серед усіх онкогінекологічних захворювань. За даними Американського онкологічного товариства, у 2020 році в США було зареєстровано приблизно 21 750 нових випадків РЯ, з яких 13 940 смертей були пов'язані з цією хворобою, що робить РЯ п'ятою провідною причиною смертності від раку серед жінок у країні. Незважаючи на те, що останній прогрес у технології дозволив проводити більш точні радіологічні та лабораторні діагностичні тести, приблизно 60% випадків РЯ діагностують на пізній стадії. Прогностичні показники та виживаність при РЯ суттєво залежать від стадії захворювання на момент виявлення. Таким чином, визначення нових діагностичних і терапевтичних методів для клінічного застосування постало основним напрямком досліджень РЯ.

Мета. Вивчити безпечність і ефективність трепан-біопсії як методу набору зразків пухлинної тканини для верифікації неопроцесу при підозрі на рак яйника.

Матеріали та методи. Ретроспективно проведено аналіз 21 клінічного випадку трепан-біопсії у пацієнток із раком яйника з квітня 2022 року до лютого 2024 року на базі КНП «ПКОЦ ІФ ОР». Пацієнтки з раком яйників у стадії ІА-ІІІА не взяли участь у вказаному дослідженні, оскільки цим пацієнткам не проводили гістологічної верифікації в неoad'ювантному порядку.

Результати. Проаналізовано результати виконання трепан-біопсії під контролем УЗД при раку, тривалість проведення процедури, результати патогістологічних висновків.

Висновки. Трепан-біопсія – це ефективний і безпечний метод набору пухлинних зразків задля патоморфологічної верифікації неопроцесу при злоякісних новоутвореннях яйника при дотриманні показань та протипоказань до процедури й при своєчасній корекції супутньої патології.

Вищеназваний метод пов'язаний із низькою частотою розвитку ускладнень, мінімальною операційною травмою, коротким ліжко-днем ті можливістю проводити діагностичне втручання в амбулаторних умовах.

Ключові слова: онкогінекологія, інтервенційна радіологія, трепан-біопсія, рак яйника, перитонеальний канцероматоз, ультразвукова діагностика, карцинома яйника, малоінвазивна хірургія.

Вступ. Епітеліальний рак яйників є гінекологічним злоякісним новоутворенням із найвищим рівнем смертності. На момент установлення діагнозу більшість пацієнтів мають ІІІ або ІV стадію захворювання, класифіковану відповідно до системи визначення стадії Міжнародної федерації гінекології та акушерства (FIGO). Адекватна хірургічна циторедуктивна операція (PDS) залишається найважливішим незалежним прогностичним фактором і стандартом лікування поширеного РЯ з наступною хіміотерапією на основі платини [1]. З іншого боку, масивне розповсюдження перитонеального канцероматозу змушує розпочинати лікування з неoad'ювантною хіміотерапією (НАС) з інтервальною циторедуктивною операцією (IDS). Попередні рандомізовані клінічні випробування (EORTC, CHROUS, JCOG0602) повідомляли про відсутність різниці в результатах виживання пацієнтів із раком яйників стадії ІІІС/ІV, які отримували НАС

плюс IDS порівняно з PDS. [2-4] Коли радикальна циторедуктивна хірургія не є доцільною для жінок із поширеним захворюванням, потрібно провести біопсію пухлини для отримання гістологічного висновку, який підтверджує діагноз «рак яйника». Пункційна біопсія під контролем УЗД є ефективною, безпечною, пацієнтки добре її переносять, крім того постає альтернативою хірургічному втручання (мінілапаротомія, лапароскопія) для встановлення остаточного гістологічного діагнозу [5].

Обґрунтування дослідження. Для постановки діагнозу «рак яйника» необхідна гістологічна верифікація. Зазвичай використовують діагностичну лапароскопію, але після такого втручання нерідко виникають імплантаційні метастази в каналі, що залишився від порта. Крім того, ця процедура є травматичною для пацієнтки, потребує наркозу з ШВЛ та, відповідно, перебування хворої в стаціонарі.

Мета дослідження. Вивчити безпечність і ефективність трепан-біопсії як методу набору зразків пухлинної тканини для верифікації неопроцесу при підозрі на рак яйника.

Матеріали і методи. З квітня 2022 року до лютого 2024 року на базі КНП «ПКОЦ ІФ ОР» 21 пацієнтці було виконано трепан-біопсію пухлин черевної порожнини або канцероматозних вузлів очеревини під ультразвуковим наведенням. У всіх жінок заданими комп'ютерної томографії (КТ) та/або магнітно-резонансної томографії (МРТ) було діагностовано злоякісне новоутворення яйника. В 1 пацієнтки за результатами методів променевої діагностики виявили рак яйника в стадії ШВ. У 13 хворих був рак яйника в стадії ШС. А в 7 – рак яйника в стадії ІV.

Пацієнтки з раком яйників у стадії ІА-ІІІА не взяли участі у вказаному дослідженні, оскільки їм (пацієнткам) не проводили гістологічної верифікації в неoad'ювантному порядку. Жінкам зі стадіям ІА-ІІІА проведено хірургічне лікування з патогістологічним дослідженням операційного матеріалу.

Вік пацієнток коливався в межах від 25 до 80 років. Середній вік – 59.7 років. Медіана віку – 62.0 роки.

Показанням для проведення трепан-біопсії пухлини яйника або черевної порожнини постала наявність неоперабельного випадку злоякісної пухлини яйника.

Абсолютним протипоказанням до проведення процедури була резистентна до медикаментозної корекції коагулопатія (рівень тромбоцитів менше $50 \cdot 10^9$ g/L, міжнародне нормалізоване відношення вище 1.5).

Відносними протипоказаннями вважались:

- коагулопатія, яка піддавалась медикаментозній корекції;
- асцит, який ліквідувався лапароцентезом або дренажуванням черевної порожнини;
- відсутність безпечного акустичного вікна – це обмеження можливо обійти завдяки використанню методики SmartFusion;
- відсутність контакту з пацієнткою, що можливо вирішити седацією;
- алергічна реакція на анестетики – анестетик можливо замінити;
- гнійно-запальні захворювання, які піддаються консервативному або хірургічному лікуванню.

Методи. Трепан-біопсія – це метод набору тканинних зразків із солідних пухлин за допомогою спеціальної голки, діаметр якої може складати від 12G до 22G. Зазвичай трепан-біопсія виконують під контролем ультразвукового дослідження (УЗД) або комп'ютерної томографії (КТ), рідше – під контролем рентгеноскопії, магнітно-резонансної томографії (МРТ), мамографії або без використання методів медичної візуалізації.

В онкологічній практиці трепан-біопсію широко використовують для верифікації солідних пухлинних утворень печінки, нирок, підшлункової залози, легень, середостіння, плеври, лімфатичних вузлів, заочеревинного простору, кісток, грудної залози, передміхурової залози, наднирників та інших органів.

Також трепан-біопсію виконують пацієнтам, в яких немає підозри на злоякісне новоутворення. Наприклад, трепан-біопсію печінки проводять для верифікації цирозу печінки або хвороби Коновалова-Вільсона. Широке розповсюдження цей метод здобув у трансплантології з метою підтвердження або виключення відторгнення трансплантованого органа.

Ми проводили трепан-біопсію під контролем ультразвукового дослідження в режимі реального часу, під місцевою анестезією 20.0 мл розчину Бупівокаїну 0.25%. Тож використали одноразові напівавтоматичні голки для трепан-біопсії діаметром 16G та 18G.

У 8 пацієнток виявлено асцит. Їм за 1-24 години до біопсії виконували лапароцентез або дренажування черевної порожнини з метою мінімізації ризику інтраабдомінальної кровотечі.

Ми віддавали перевагу набору тканинних зразків із первинної пухлини яйника. Однак у випадках, коли ця процедура була пов'язана з високими ризиками ускладнень (наприклад, перфорація петлі кишечника, сечового міхура), а за даними КТ або МРТ наявний канцероматоз очеревини, проводили біопсію канцероматозних вузлів.

Отримані біоматеріали транспортовані до клініко-діагностичної лабораторії, де проводили патогістологічне дослідження.

Критерієм оцінки ефективності трепан-біопсії було обрано патогістологічний висновок із підтвердженням діагнозу «рак яйника». Деяким пацієнткам проводили тестування пухлинного матеріалу на наявність BRCA 1/2 мутації, але результати такого дослідження не брали до уваги в рамках цієї статті.

Результати досліджень. Трепан-біопсію пухлини яйників або черевної порожнини проведено амбулаторно для 15 (71.4%) пацієнток. Після процедури жінки перебували під наглядом упродовж 1-2 годин, після чого їм проводили ультразвукове дослідження органів черевної порожнини та малого таза за FAST-протоколом із метою виключення розвитку ускладнень. 6 (28.5%) пацієнток були госпіталізовані до відділення гормонозалежних пухлин у жінок. Це пов'язано з необхідністю провести вказаним пацієнткам лапароцентез або дренажування черевної порожнини. Середній ліжко-день таких хворих – 1 ліжко-день.

У середньому трепан-біопсія зайняла 30 хвилин.

Результати патогістологічних досліджень біоптатів пухлин яйника й очеревини наведено в таблиці 1.

Як видно з таблиці, за даними патогістологічного дослідження біоптатів, у 20 пацієнток (95.3%) верифіковано ту чи іншу форму злоякісного новоутворення яйника. В 1 пацієнтки (4.7%) біопсія неінформативна. Патогістологічний висновок: «Серед некротичних мас поодинокі мноморфні атипові клітини, фрагмент шкіри. Матеріалу не достатньо для встановлення діагнозу».

Таблиця 1

Результати патогістологічних досліджень пацієток, яким було проведено трепан-біопсію пухлини яйника або очеревини

Патогістологічний висновок	Кількість пацієток
Серозна папілярна карцинома	15
Муцинозна аденокарцинома	4
Неінформативна біопсія	1
Усього	20

3 пацієткам (14.2%) перед трепан-біопсією проведено діагностичну лапароскопію, проте гістологічного підтвердження діагнозу «рак яйника» не було отримано. При гістологічному дослідженні одержаних при трепан-біопсії зразків усім цим пацієткам вдалось верифікувати злякисне новоутворення яєчника.

У жодної з жінок після біопсії не розвинулось ускладнень.

Клінічний випадок. Пацієтка К, 60 років, звернулася в клініку зі скаргами на збільшення в розмірах живота, важкість при ходьбі, задишку. При проведенні дообстежень рівень СА125 – 2347 Од/л, при проведенні КТ органів грудної, черевної порожнини та малого тазу з внутрішньовенним контрастуванням візуалізовано – наявний перитонеальний

канцероматоз по парієтальній очеревині в ділянці правої та лівої піддіафрагмальної поверхні, по обох фланках, у порожнині малого тазу – конгломерат змінених яйників із втягненням у процес матки, прямої кишки, петель тонкого кишечника. Асцит. РСІ – 24. Біопсія пухлини яйника технічно складна, вирішено провести трепан-біопсію під УЗД контролем у параспленічній ділянці (рис 1.).

Пацієтці здійснено трепан-біопсію параспленічної ділянки під УЗД контролем голкою 16G (рис 2.). Отримано тканину пухлини, яку надіслано на гістологічне та цитологічне дослідження. Підтверджено діагноз – «серозна папілярна карцинома яйника». Пацієтку направлено на подальше спеціалізоване лікування.

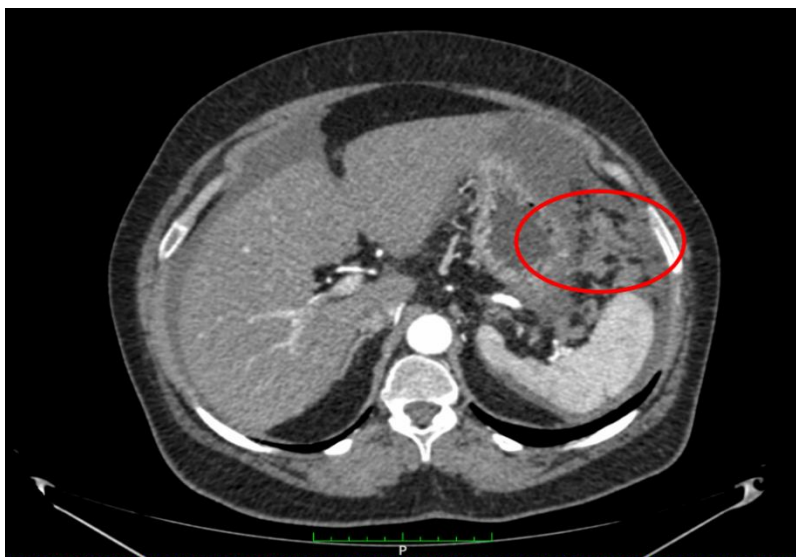


Рис. 1. Ураження параспленічної ділянки при проведенні КТ-обстеження.



Рис. 2. Трепан-біопсія канцероматозного вузла парієтальної очеревини в параспленічній ділянці під контролем УЗД.

Обговорення результатів. Трепан-біопсія показала себе як ефективний і безпечний метод біопсії при злоякісних новоутвореннях яйника. Очевидними перевагами вказаного (трепан-біопсії) є мінімальна операційна травма, можливість проведення в амбулаторних умовах, короткий ліжко-день при перебуванні пацієнтки в стаціонарі, відсутність потреби в наркозі, швидкість процедури, низька частота ускладнень. Отриманого матеріалу достатньо як для проведення патогістологічного дослідження, так і для виконання додаткових діагностичних досліджень (наприклад, молекулярно-генетичного тестування).

Із-поміж пацієнток, яким виконували трепан-біопсію пухлини яйника, не траплялись особи з метастатичним ураженням яйника (наприклад, метастаз Крукенберга). Зважаючи на отримані результати стосовно діагностичної цінності патоморфологічного дослідження матеріалу, що був отриманий із пухлини вищевказаним методом, є всі підстави вважати, що трепан-біопсія пухлини яйника постає ефективною для діагностики не тільки первинних злоякісних новоутворень названого органу, але й для вивчення природи пухлини при вторинному ураженні яйника.

У літературі описано такі пов'язані з біопсією ускладнення, як: кровотеча, гемоперитонеум, перфорація порожнистого органу (наприклад, кишечника або сечового міхура), обсеєнення пункційного каналу пухлиними клітинами. В нашій практиці при трепан-біопсії пухлин яйника й очеревини подібних ускладнень не помічали, хоча були поодинокі випадки таких при трепан-біопсії пухлин інших локалізацій (наприклад, кровотеча при біопсії пухлини печінки або обсеєнення пункційного каналу при біопсії нирки).

Тож будемо продовжувати виконувати трепан-біопсію під УЗ-наведенням при пухлинах яйника з метою отримання більшої вибірки пацієнток. Це дозволить провести статистичне порівняння ефективності й безпечності названого діагностичного втручання в порівнянні з діагностичною лапароскопією.

Висновки.

Трепан-біопсія – це ефективний і безпечний метод набору пухлинних зразків для патоморфологічної верифікації неопроцесу при злоякісних новоутвореннях яйника щодо дотримання показань і протипоказань до процедури та при своєчасній корекції супутньої патології.

Цей метод пов'язаний із низькою частотою розвитку ускладнень, мінімальною операційною травмою, коротким ліжко-днем і можливістю проводити діагностичне втручання в амбулаторних умовах.

References.

1. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin.* 2023 Jan; 73(1):17-48. <https://doi.org/10.3322/caac.21763>
2. Vergote I, Tropé CG, Amant F, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIc or IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 2010; 363:943-53. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0908806>
3. Kehoe S, Hook J, Nankivell M, Jayson GC, Kitchener H, Lopes T, et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised,

controlled, non-inferiority trial. *Lancet.* 2015; 386(9990):249-57. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)62223-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62223-6)

4. Onda T, Satoh T, Saito T, Kasamatsu T, Nakanishi T, Nakamura K, et al. Comparison of treatment invasiveness between upfront debulking surgery versus interval debulking surgery following neoadjuvant chemotherapy for stage III/IV ovarian, tubal, and peritoneal cancers in a phase III randomised trial: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0602. *Eur J Cancer.* 2016; 64:22-31. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.05.017>
5. Spencer JA, Swift SE, Wilkinson N, Boon AP, Lane G, Perren TJ. Peritoneal carcinomatosis: image-guided peritoneal core biopsy for tumor type and patient care. *Radiology.* 2001; 221:173-7. <https://doi.org/10.1148/radiol.2203010070>

UDC 616-073.7+618.11-006

CORE-NEEDLE BIOPSY UNDER ULTRASOUND GUIDANCE AS A METHOD OF HISTOLOGICAL VERIFICATION IN MALIGNANT OVARIAN NEOPLASMS

D. A. Veremey¹, S. M. Balaka¹, R. A. Hrytsyk²,
I. A. Dmytrenko¹, A. Ye. Kryzhanivska^{1,2}

¹Public Non-Profit Enterprise "Prykarpattia Clinical Oncology Center of Ivano-Frankivsk Regional Council", Ivano-Frankivsk, Ukraine

²Ivano-Frankivsk National Medical University, Department of Oncology, Ivano-Frankivsk, Ukraine

ORCID ID: 0000-0002-6422-114X,

e-mail: dr.veremey@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-9284-5697,

e-mail: balaka.svjat@gmail.com

ORCID ID: 0000-0003-3592-2606,

e-mail: grytsyk95@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-9174-5427,

e-mail: altmed.igor@gmail.com

ORCID ID: 0000-0001-7720-7374,

e-mail: anna.nivska@gmail.com

Abstract. Ovarian tumors encompass several pathohistological formations, with epithelial ovarian cancer accounting for the majority of malignant ovarian tumors (about 90%). Ovarian cancer (OC) is the seventh most common malignancy diagnosed in women, the eighth leading cause of cancer mortality worldwide, and the most prevalent cause of death among all gynecologic cancers. According to the American Cancer Society, approximately 21,750 new cases of OC were reported in the United States in 2020, with 13,940 deaths attributed to the disease, making OC the fifth leading cause of cancer mortality among women in the country. Despite recent advancements in technology enabling more accurate radiological and laboratory diagnostic tests, about 60% of OC cases are diagnosed at a late stage. Prognosis and survival rates for OC significantly depend on the stage of the disease at the time of detection. The 5-year survival rate is approximately 49%, though it is higher in some patients with early-stage disease and certain histological subtypes. Approximately half of the patients have distant manifestations of the

disease; however, some rare subtypes, such as clear cell and endometrioid cancer, are more likely to be diagnosed at early stages. Most types of ovarian cancer are diagnosed after pathohistological analysis of a biopsy or surgical sample, which can occur preoperatively, intraoperatively, or postoperatively. Fine-needle biopsy is recommended for patients who are not candidates for primary cytoreductive surgery, such as those with extensive peritoneal carcinomatosis, elderly patients, or patients with comorbidities (according to NCCN guidelines, 2024). Thus, identifying new diagnostic and therapeutic methods for clinical application has become a major focus of OC research.

Objective. To investigate the safety and efficacy of trephine biopsy as a method for collecting tumor tissue samples to verify the neoplastic process in suspected ovarian cancer cases.

Materials and Methods. A retrospective analysis of 21 clinical cases of trephine biopsies performed on ovarian cancer patients from April 2022 to February 2024 at the "PKOZ IF OR" facility was conducted. Patients with stage IA-III A ovarian cancer did not participate in this study, as histological verification was not performed on these patients in a neoadjuvant setting.

Results. The results of trephine biopsies performed under ultrasound guidance for cancer were

analyzed, including the duration of the procedure and the outcomes of the pathohistological conclusions. According to the pathohistological examination of the biopsy samples, 20 patients (95.3%) were verified to have some form of malignant ovarian tumor. In 1 patient (4.7%), the biopsy was uninformative. Diagnostic laparoscopy was performed on 3 patients (14.2%) prior to trephine biopsy, but histological confirmation of the diagnosis "ovarian cancer" was not obtained. Histological examination of the samples obtained during trephine biopsy verified malignant ovarian tumors in all these patients.

Conclusions. Trephine biopsy is an effective and safe method for collecting tumor samples for pathomorphological verification of the neoplastic process in malignant ovarian tumors, provided that the indications and contraindications for the procedure are followed and timely correction of concomitant pathology is performed. This method is associated with a low complication rate, minimal operational trauma, short hospital stay, and the possibility of performing the diagnostic intervention on an outpatient basis.

Keywords: oncogynecology, interventional radiology, core-needle biopsy, ovarian cancer, peritoneal carcinomatosis, ultrasound diagnostics, ovarian carcinoma, minimally invasive surgery.

Стаття надійшла в редакцію 08.05.2024 р.

Стаття прийнята до друку 20.06.2024 р.

DOI: 10.21802/artm.2024.2.30.17
УДК 616-006.6+616.31+616.321+615.28

ОЦІНКА ДИНАМІЧНИХ ЗМІН МІСЦЕВОГО ІМУННОГО СТАТУСУ ХВОРИХ З ОРОФАРИНГЕАЛЬНИМ РАКОМ НА ФОНІ ПРОМЕНЕВОЇ ТА ХІМІОПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ

Г.А. Гірна¹, І.Д. Костишин¹, П.І. Михайлюк¹, З.Б. Попович²

¹Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра онкології,
м. Івано-Франківськ, Україна

²Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра стоматології ПО,
м. Івано-Франківськ, Україна

ORCID ID: 0000-0003-1492-5349, e-mail: ggyrna@ifnmu.edu.ua

ORCID ID: 0000-0002-2893-5153, e-mail: ikostyshyn@ifnmu.edu.ua

ORCID ID: 0009-0006-4150-8339, e-mail: Mykhailiuk_Pe@ifnmu.edu.ua

ORCID ID: 0000-0003-4472-3748, e-mail: zporovych@ifnmu.edu.ua

Резюме. Мета дослідження – проаналізувати зміни слинних концентрацій INF- α , INF- γ , IL-6, sIgA у хворих на орофарингеальний рак під впливом променевого і хіміопрменевого лікування

Матеріали і методи. Здійснено аналіз динамічних змін показників INF- α , INF- γ , IL-6, sIgA, у 40 хворих на рак ротової порожнини та ротоглотки, що отримували променево чи хіміопрменево терапію в період з 2017 по 2022 роки. Дослідження ротової рідини проводили на початку, та після половини отриманого протипухлинного лікування.

Результати дослідження та їх обговорення. Дослідження INF- α та INF- γ у ротовій рідині, показує незначне зниження концентрацій після половини спеціального лікування, але не відзначено вірогідних відмінностей в групах. Однак його зменшення під впливом хіміопрменевої терапії свідчить про її імуносупресивний вплив, відповідно збереження чи прояв протипухлинної імунної відповіді не відбувається.

Статистично достовірної динамічної зміни концентрації IL-6 та sIgA під впливом протипухлинного лікування також не виявлено. Але, варто відмітити деяке зростання концентрації IL-6 в ротовій рідині хворих І групи, що можна вважати ознакою прогресування захворювання.

Висновки. Імуносупресивний вплив цитостатичного лікування відображався на всіх рівнях мукозального імунітету. Про це свідчать гранично низькі показники INF- α , знижені рівні INF- γ , відмінні показники IL-6 та sIgA ротової рідини у хворих групах. Отримані дані свідчать про пошкоджуючий вплив хіміо/прменевої терапії на оточуючі здорові тканини та імунну систему з погіршенням, що мотивує до пошуку методів посилення протипухлинного місцевого імунітету.

Показано, що ці дані місцевого імунітету можуть вказувати як на регрес пухлини під впливом хіміо/прменевої терапії, так і на пригнічуючий вплив цих методів лікування на місцеву імунну систему, але це потребує уточнення в подальших дослідженнях з більшою кількістю учасників і досконалішим дизайном роботи.

Ключові слова: рак ротової порожнини та ротоглотки, променево терапія, хіміопрменево терапія, інтерферон- α інтерферон- γ , інтерлейкін-6, секреторний імуноглобулін А, місцевий імунітет.

Вступ. Променево терапія впливає на імунну систему і це проявляється ініціацією протипухлинного імунітету [1, 2, 3].

Дистанційне гамма-опромінення стимулює імунні процеси в багатокомпонентному мікрооточенні пухлини, результатом чого є підвищення кількості імунних клітин навколо і в пухлині [4]. Вивчено, що у суміжних до опромінення тканинах посилені синтез цитокінів, таких як IL-1 α , IL-1 β , IL-6, TNF- α , TGF- β [5]. IL-1 викликає локальний набряк та адгезію нейтрофілів, IL-6 синтезує фібриноген і С-реактивний білок (CRP), TNF- α індукуює певні метаболічні зміни, розширення периферичних судин, діє прокоагулянтно [6, 7]. Викликані різні клітинні пошкодження потенціюють вроджені та набуті імунні відповіді [8].

Модифікація мікрооточення пухлини під впливом місцевого опромінення також провокує генерацію різних типів інтерферону, особливо IFN- γ , який володіє цитотоксичними та антипроліферативними

ефектами на пухлинні клітини, а також стимулює імунні реакції проти пухлинних антигенів [9, 10].

Проведено дослідження спадкового дефіциту IFN- γ і його рецептора, та визначено, що цей дефіцит сприяє спонтанній прогресії пухлини [11].

Променево терапія призводить до розвитку запалення, що вважається потенційно сприятливою умовою, у якому інтерферони і цитокіни, безумовно, беруть корисну участь. Однак, є обмежена інформація про точну їх роль в пухлині і її оточенні. Ще визначаються, які саме імунні параметри критичні для протипухлинних реакцій [12].

Мета дослідження. Проаналізувати зміни слинних концентрацій INF- α , INF- γ , IL-6, sIgA у хворих на орофарингеальний рак під впливом променевого і хіміопрменевого лікування.

Матеріали і методи. У дослідження було включено 40 хворих на рак ротової порожнини і ротоглотки. Обстеження і лікування проводилося в період 2017-2022 років в умовах комунального

некомерційного підприємства «Прикарпатський клінічний онкологічний центр Івано-Франківського обласної ради». Будь-яке інше лікування хворим до початку спеціального лікування не проводили. Усі пацієнти були інформовані щодо плану лікування, від яких отримано письмову форму згоди. Дослідження проводилося з дотриманням принципів Гельсінської декларації та етичної комісії Івано-Франківського національного медичного університету (протокол дослідження № 94/17 від 16.11.2017 р.). Хворі були поділені на дві групи залежно від методу лікування. Хворим I групи (ПТ) проводилася на I-му етапі спеціального лікування променева терапія, а хворим II групи (Х/ПТ) – променева терапія з хіміотерапевтичним потенціюванням.

Променева терапія полягає у застосуванні дистанційного гамма-випромінювання на апараті «Cobalt-60»: 5 сеансів на тиждень, дозою 2-2,5 Гр за сеанс до сумарної вогнищевої дози 36-40 Гр на ділянку первинної пухлини і шляхи регіонарного метастазування.

Хіміотерапевтичне потенціювання передбачало проведення регіонарної внутрішньоартеріальної хіміотерапії згідно запатентованого нами способу [13].

Для її проведення використовували поверхневу скроневу артерію зі сторони ураження. Регіонарну внутрішньоартеріальну хіміотерапію проводили цисплатином у дозі 20 мг/м² протягом 5 днів. Введення починали одночасно із променевою терапією. Завершивши регіонарне внутрішньоартеріальне введення цитостатика, променеву терапію продовжували до сумарної дози 40 Гр, контролюючи гематологічні показники 1 раз на тиждень.

У всіх пацієнтів гістологічно було підтверджено плоскоклітинний рак. Найчастіше це був помірнодиференційований (G2), зокрема, в 13 (65%) хворих у I групі і 10 (50%) – у II. З меншою частотою зустрічався плоскоклітинний G1: 5 хворих (25%) I групи і 8 (40%) – II. Найменше, по 2 (10%) хворих у обох групах було із плоскоклітинним G3 (табл. 1).

В залежності від форми росту пухлини, найбільше хворих мали ендofітний ріст – 13 (65%) хворих II групи і 11 (55%) хворих I групи. Найменше було хворих із екзофітною пухлиною, тільки 3 (15%) у I групі і 2 (10%) у II групі (табл. 2).

Таблиця 1

Характеристика груп хворих залежно від гістологічної диференціації пухлини.

Групи	Високо-диференційований G1		Помірно-диференційований G2		Низько-диференційований G3	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
I група ПТ	5	25%	13	65%	2	10%
II група Х/ПТ	8	40%	10	50%	2	10%
Всього	13	32,5%	23	57,5%	4	10%

Примітки: абс. – абсолютне число хворих, % - частота.

Таблиця 2

Характеристика груп хворих залежно від морфологічного типу пухлини

Групи	Екзофітний ріст пухлини		Ендofітний ріст пухлини		Мезофітний ріст пухлини	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
I група ПТ	3	15%	11	55%	6	30%
II група Х/ПТ	2	10%	13	65%	5	25%
Всього	5	12,5%	24	60%	11	27,5%

Примітки: абс. – абсолютне число хворих, % – частота.

У нашому дослідженні збережена світова тенденція зі зверненням хворих у запущених стадіях. Так, в загальному, було 39 (97,5%) хворих з III чи IV стадіями, тільки 1 хворий II групи мав II стадію раку язика (табл. 3). Аналізуючи хворих I групи, зауважимо, що 9 (45%) хворих було у III стадії і 11 (55%) мали IV стадію. У II групі: 11 (55%) хворих мали III стадію захворювання, а 8 (40%) – IV. Як видно із таблиці 3, у дослідженні найбільше було хворих із пухлиною ротоглотки та язика, по 11 (27,5%) осіб, відповідно до згаданої локалізації. Дещо менше був уражений боковий і фронтальний відділи дна ротової порожнини, а саме по 6 (15%) хворих. По 1 (2,5%) хворому було із пухлиною слизової ретромолярної ділянки, твердого піднебіння.

Враховуючи намір дослідити імунний статус у хворих, ми провели аналіз їхніх наявних супутніх

захворювань. У всіх випадках це були хронічні захворювання тієї чи іншої системи, що не було протипоказом до лікування основного захворювання та не впливало на коректну інтерпретацію результатів місцевого імунітету. В обох групах 90% та 80% хворих відповідно мали захворювання серцево-судинної системи, в яких були діагностовані ішемічна хвороба серця, кардіосклероз, атеросклероз, гіпертонічна хвороба. Часто, а саме у 55% хворих I групи і у 30% II групи були раніше діагностовані хронічний панкреатит, гепатит чи холецистит. Відомо з анамнезу, що у 25% хворих I групи та 20% хворих II групи наявний цукровий діабет. У більшості хворих двох груп було декілька супутніх захворювань, але це не впливало на проведення лікування основного захворювання (табл. 4).

Таблиця 3

Характеристика груп хворих залежно від стадії і локалізації пухлини.

	Стадія	Ротоглотка	Язик	Бок:відділ дна рот. пор	Фронт. відділ дна рот. пор	Слизова комірч. частини н.щ.	Ретромолярна ділянка	Тверде піднебіння	Слизова щочки	Всього абс. (%)
		абс.	абс.	абс.	абс.	абс.	абс.	абс.	абс.	
I група ПТ	III	3	3	1	1		1			9 (45%)
	IV	4		4	2	1				11 (55%)
Всього у I групі		7	3	5	3	1	1			20 (100%)
II група Х/ПТ	II		1							1 (5%)
	III	1	6	1	2				1	11 (55%)
	IV	3	1		1	1		1	1	8 (40%)
Всього у II групі		4	8	1	3	1		1	2	20 (100%)
Всього		11	11	6	6	2	1	1	2	40

Примітки: абс. – абсолютне число хворих, % – частота.

Таблиця 4

Характеристика груп хворих на орофарингеальний рак залежно від супутніх захворювань

Супутня патологія	I група ПТ N=20		II група Х/ПТ N=20	
	абс.	%	абс.	%
Захворювання серцево-судинної системи	18	90%	16	80%
Захворювання легень	5	25%	5	25%
Захворювання ШКТ	-		3	15%
Захворювання печінки, жовче-вивідних шляхів	11	55%	6	30%
Захворювання підшлункової залози	5	25%	4	20%
Захворювання сечовидільної системи	-		3	15%

Примітки: абс. – абсолютне число хворих, % – частота.

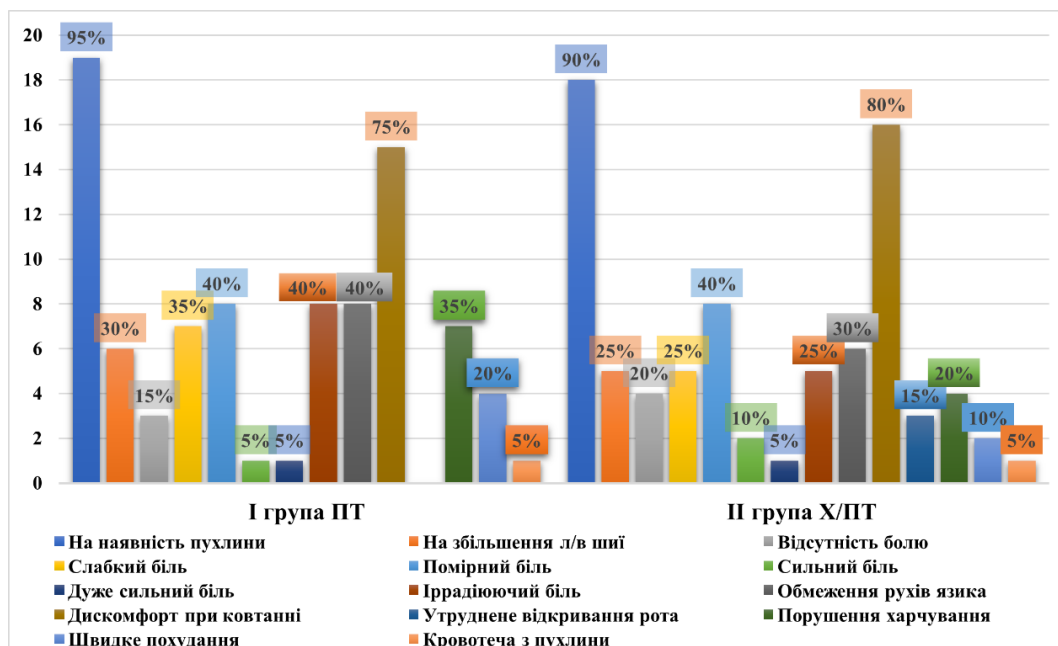


Рис. 1. Характеристика ГРКП хворих на орофарингеальний рак згідно скарг на час поступлення.

Враховуючи пізню стадію на якій зверталися хворі за медичною допомогою, то 90-95% із них мали скарги на наявність пухлини і в 40% хворих на

помірний біль в ділянці пухлини, але 15-20% хворих не відмічали болю. 40% хворих I групи і 25% хворих II групи відмічали іррадіюючий біль. Залежно від

локалізації у хворих проявлялися відповідні скарги, як видно із діаграми 1, 75% хворих I групи і 80% хворих II групи скаржилися на дискомфорт при ковтанні, 40% і 30% хворих по групах на обмежені рухи язика. До 35% хворих мали порушення харчування (рис. 1).

Хворі I групи отримували променевою терапією і 12 (60%) з них завершили лікування отримавши 40 Гр, 3 (15%) хворих отримали 38 Гр гамма-терапії і також 3 (15%) – 36 Гр, також променевою терапією вважалася завершеною у 1 (5%) хворого на дозі 22 Гр і в 1 (5%) – 20 Гр. Паліативне променевою лікування отримали 9 (45%) хворих.

9 (45%) хворим II групи провели 40 Гр дистанційної гамма терапії, 4 (20%) хворим – 38 Гр, і 6 (30%) хворих отримали 36 Гр, та 1 (5%) – 34 Гр. Усі хворі отримували ретроградне внутрішньоартеріальне хімотерапевтичне потенціювання в середній дозі 140 мг цисплатину. Доза цитостатика коливалася від найменшого значення 80 мг за курс до найбільшого – 210 мг. Спеціальне паліативне лікування мали 3 (15%) хворих.

Для оцінки стану місцевого гуморального та клітинного імунітету нами вивчалися показники sIgA, INF- α INF- γ IL-6.

Імунологічні дослідження ротової рідини для оцінки місцевого імунітету (sIgA, INF- α , INF- γ , IL-6) виконувалися на проточному цитофлуориметрі Epics XL (USA) за допомогою людського ELISA Kit набору, в умовах науково-дослідницького інституту експериментальної та клінічної медицини Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця. Лабораторне дослідження проводилося до початку спеціального лікування та після половини отриманого лікування близько 20 Гр ДГТ. Процедура забору слини проводилася вранці, натще, до гігієни ротової порожнини і без використання подразників слиновиділення. Кількість зібраної слини становила приблизно 5-10 мл. Зразки слини зберігалися в холодильній системі (морозильник) при температурі близько -20°C до проведення аналітичних процедур.

Статистичний метод обробки даних проводили за допомогою пакету Statistical software EZR v. 1.54 (graphical user interface for R statistical software version 4.0.3, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Використано критерій Крускала-Уолліса, постеріорні порівняння проводилися за критерієм Данна. Перевірку розподілу кількісних показників на нормальність у випадку закону розподілу відмінного від нормального – через медіану (Me) та міжквартильний інтервал (Q_1 – Q_3).

Результати. Оскільки середні величини виявилися не репрезентативними, у зв'язку з нестандартним розподілом варіантів ряду величин, ми визначали медіанні значення досліджуваних показників та

відповідні міжквартильні інтервали. До лікування значення INF- α у I групі хворих становили – 0,01 пг/мл (0,0100-0,196 пг/мл), у II групі хворих – 0,564 пг/мл (0,149-0,628 пг/мл). Після отримання половини лікування значення відображалися для груп відповідно – 0,01 пг/мл (0,0100-0,0100 пг/мл) та 0,01 пг/мл (0,0100-0,0100 пг/мл), $p>0,05$.

Дія променевого чи хіміопроменевого лікування викликає сильне пригнічення синтезу INF- α слизовою оболонкою ротової порожнини, що видно з рис. 2. Більші концентрації INF- α в II групі до початку лікування можна вважати, що це відповідь місцевої імунної системи на розвиток пухлини, тобто це внаслідок імунореактивності. Зменшення цього показника під впливом хіміопроменевої терапії свідчить про її імуносупресивний вплив, відповідно збереження чи прояв протипухлинної імунної відповіді не відбувається.

Для оцінки стану місцевого імунітету хворих на орофарингеальний рак визначили показники INF- γ у ротовій рідині, відмічається незначне зниження концентрацій з 2,91 пг/мл (2,542-3,833 пг/мл) до 2,264 пг/мл (1,586-10,308 пг/мл) після 20 Гр ДГТ у хворих I групи, $p>0,05$. Також реєструвалося незначне зниження концентрацій INF- γ з 2,196 пг/мл (1,055-3,551 пг/мл) до 2,146 пг/мл (1,241-2,788 пг/мл) у хворих II групи, $p>0,05$.

Проти антигенів пухлини задіяна специфічна цитотоксична клітинна імунна реакція, яку реалізує INF- γ , і його синтез є відповіддю на пухлинний антиген. Збереження або й посилення його синтезу, засвідчує певну активність клітинної імунної відповіді на злоякісні клітини. Однак в нашому дослідженні не відзначено вірогідних відмінностей концентрацій (збільшення) INF- γ у ротовій рідині до і після цитостатичної терапії в групах.

Одним з біологічних ефектів IL-6 є імунний захист у відповідь на локальне ураження слизової оболонки, що проявляється місцевим посиленням його синтезом. Визначені нами медіанні значення і міжквартильні інтервали IL-6 у ротовій рідині до лікування і після половини терапії в I групі хворих: 5,16 пг/мл (3,64-11,7 пг/мл) і відмічалася незначне їх збільшення після 20 Гр ДГТ – 6,35 пг/мл (2,79-38,128 пг/мл). В II групі хворих концентрації IL-6 в динаміці були відносно сталими: 4,605 пг/мл (2,97-6,78 пг/мл) до лікування і 4,86 пг/мл (4,437-22,685 пг/мл) після половини терапії (рис. 3). Не відзначалося вірогідної динаміки концентрації IL-6 у ротовій рідині до і після терапії в різних групах спостереження. Варто відмітити деяке зростання концентрації IL-6 в ротовій рідині хворих I групи, що могло вказувати на ризик прогресування пухлини, але статистично не вірогідно.

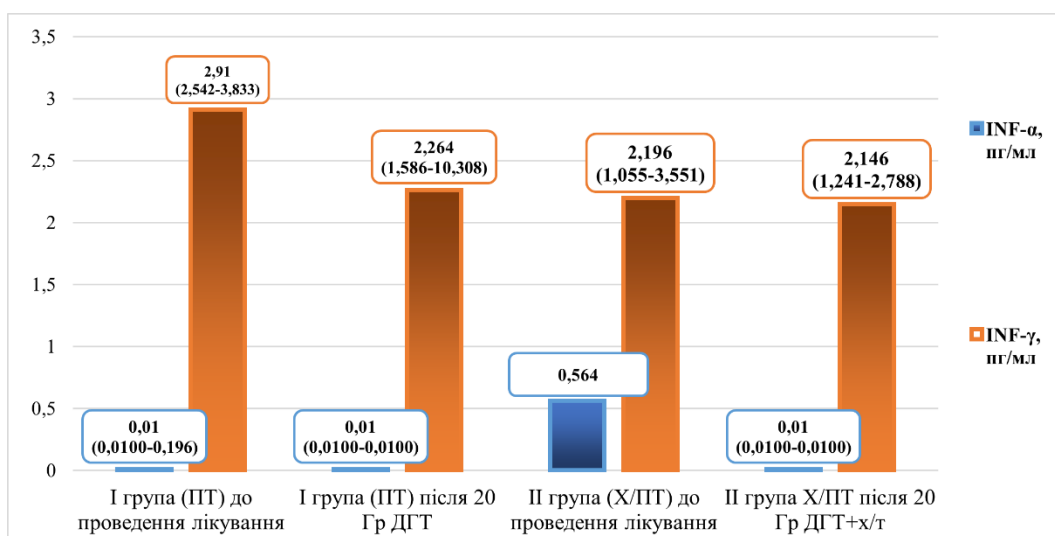


Рис. 2. Медіанні значення (Me) та міжквартильний інтервал (QI–QIII), INF-α, INF-γ слини у хворих на орофарингеальний рак в динаміці протипухлинного лікування.

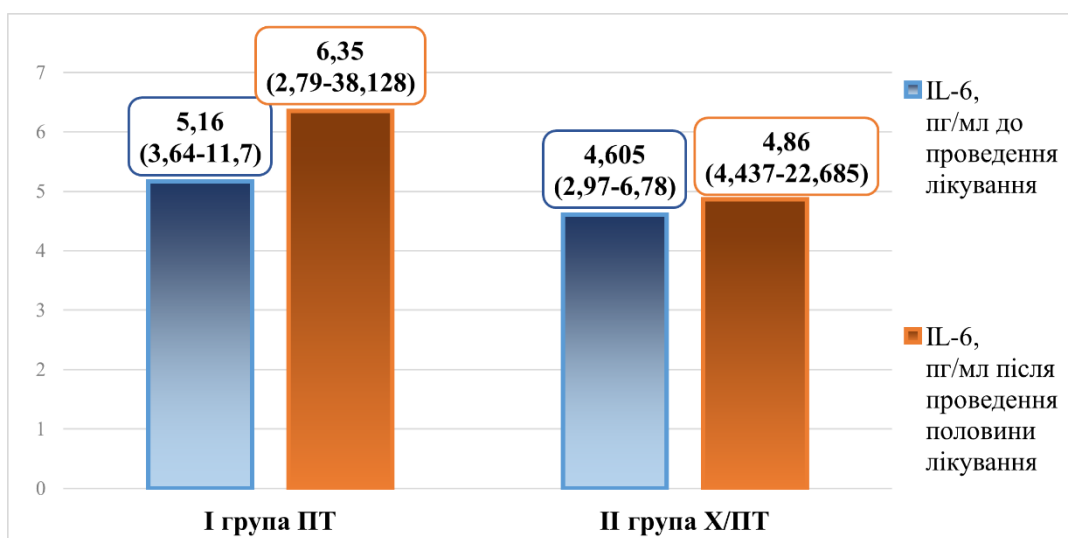


Рис. 3. Медіанні значення (Me) та міжквартильний інтервал (QI–QIII), IL-6 слини у хворих на рак ротової порожнини і ротоглотки в динаміці протипухлинного лікування.

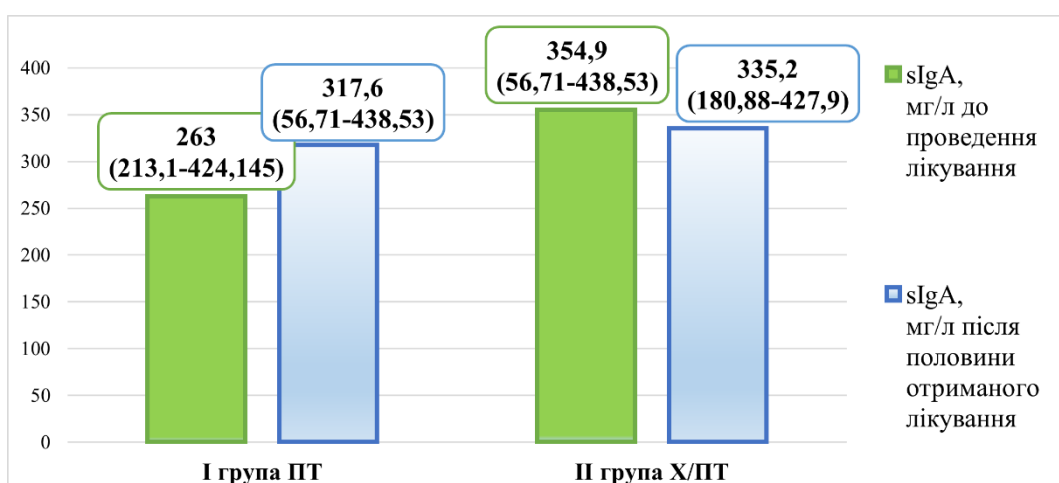


Рис. 4. Медіанні значення (Me) та міжквартильний інтервал (QI–QIII), sIgA у хворих на орофарингеальний рак в динаміці протипухлинного лікування.

Порушення місцевого імунітету ротової порожнини на гуморальному рівні в першу чергу представлено основним показником – sIgA. У нашому дослідженні було визначені такі вихідні концентрації sIgA у хворих I групи – 263 мг/л (213,1-424,145 мг/л), після половини променевого лікування відмічалася збільшення до 317,6 мг/л (56,71-438,53 мг/л), (рис. 4). У хворих II групи медіанне значення і міжквартильний інтервал sIgA становили – 354,9 мг/л (199,01-509,7 мг/л), а після половини лікування спостерігалася незначне зниження рівня sIgA до 335,2 мг/л (180,88-427,9 мг/л). Щодо показника гуморального місцевого імунітету – sIgA у ротовій рідині, не виявлено достовірних відмінностей ($p > 0,05$) у хворих до і після половини променевого чи хіміопроменевого лікування у групах дослідження.

Обговорення. Місцева дія гамма променів на пухлину видозмінює мікрооточення її і сприяє синтезу прозапальних цитокінів, до яких входять IFN- α , IFN- γ , що сприяють стійкій імунній реакції [14]. IFN- α є одним з активаторів природнього і набутого імунітету, оскільки стимулює Т-клітини [15]. У кількох дослідженнях було визначено, що стимуляція функції інтегрину може призвести до зменшення пухлини у відповідь на променеву терапію [16]. Однак у хворих на орофарингеальний рак навпаки було виявлено значне зниження рівня антитіл до IFN- α у слині після променевого впливу, відповідно тому не реалізується місцевий протипухлинний захист [17]. Тобто, є багато досліджень, але результати щодо функції і рівнів IFN- α залишаються неоднозначними. У нашому дослідженні рівні IFN- α у слині досить низькі, що говорить про нереалізацію протипухлинного місцевого імунітету.

Пухлина, під впливом гамма променів збільшує продукцію IFN- γ , який також може здійснювати ефективну протипухлинну відповідь, але для цього необхідно збалансування між позитивними і негативними ефектами IFN- γ з врахуванням багато інших факторів [18]. С різні дані досліджень концентрацій IFN- γ у хворих на рак ротової порожнини і ротоглотки, в одних з них визначилося, що продукція IFN- γ злоякісними клітинами значно знижена після променевої терапії, а в інших дослідженнях встановили, що після хіміо/променевого лікування є посилений синтез IFN- γ в слині хворих на рак порожнини рота і ротоглотки в порівнянні з показниками до лікування [17, 19]. В нашій роботі реєструється деяке зменшення концентрацій IFN- γ як наслідок ефекту хіміо/променевого лікування.

IL-6 використовується як онкомаркер для раннього виявлення онкологічного захворювання і моніторингу його лікування [20]. Багато досліджень підтверджують, що у хворих на рак ротової порожнини і ротоглотки підвищені концентрації IL-6 в 16-22 рази в порівнянні із здоровими людьми [21]. Доказано, що їх експресія при ендофітній формі росту пухлини вища [22]. В нашому ж дослідженні середні показники, медіанні значення були від 3,78-5,39 пг/мл, що не відповідало іншим дослідженням, але поодинокі у хворих зустрічалися високі рівні.

Різні наукові дослідження показували різні результати щодо концентрації sIgA у пацієнтів на рак ротової порожнини і ротоглотки [23]. Однак, при використанні будь-якої методики їх визначення, їх рівні значно нижчі у хворих, ніж у здорових людей [24, 25].

Аналіз показників sIgA також не виявив залежності їх від клінічної стадії, гістологічного типу пухлини, та наявності метастазів у лімфатичні вузли до лікування, тобто дані параметри не впливають на їх концентрації. У нашому дослідженні медіанні значення sIgA відповідали більшості інших досліджень, де відмічалася тенденція до зниження концентрацій sIgA, особливо у хворих I групи в порівнянні з II. Але, після отриманої половини променевого і хіміопроменевого лікування у хворих I групи медіанні показники незначно збільшилися, а в II групі понизилися.

Висновки. Імуносупресивний вплив цитостатичного лікування відображався на всіх рівнях мукозального імунітету. Про це свідчать гранично низькі показники INF- α , знижені рівні INF- γ , відмінні показники IL-6 та sIgA ротової рідини у хворих групах. Отримані дані свідчать про пошкоджуючий вплив хіміо/променевої терапії на оточуючі здорові тканини, імунну систему з погіршенням, що стимулює до пошуку методів посилення протипухлинного місцевого імунітету.

Аналіз отриманих нами показників місцевого імунітету і порівняння їх з іншими науковими дослідженнями показують, що дані неоднозначні, можуть вказувати як на регрес пухлини під впливом хіміо/променевої терапії, так і на пригнічуючий вплив цих методів лікування на місцеву імунну систему із можливим нівелюванням місцевого імунного протипухлинного захисту. Тому для уточнення ефективності місцевого протипухлинного імунітету у хворих на орофарингеальний рак, які отримують хіміо/променеве лікування будуть проводитися подальші наукові дослідження з більшою кількістю учасників і досконалішим дизайном роботи.

References.

1. Song D, Ding Y. A new target of radiotherapy combined with immunotherapy: regulatory T cells. *Front Immunol.* 2024;14:1330099. doi:10.3389/fimmu.2023.1330099.
2. Zheng Z, Su J, Bao X, Wang H, Bian C, Zhao Q, Jiang X. Mechanisms and applications of radiation-induced oxidative stress in regulating cancer immunotherapy. *Front Immunol.* 2023;14:1247268. doi: 10.3389/fimmu.2023.1247268.
3. Fleischmann M, Glatzer M, Rödel C, Tselis N. Radioimmunotherapy: future prospects from the perspective of brachytherapy. *J Contemp Brachytherapy.* 2021;13(4):458-467. doi: 10.5114/jcb.2021.108601.
4. Korbecki J, Bajdak-Rusinek K, Kupnicka P, Kapczuk P, Simińska D, Chlubek D, et al. The Role of CXCL16 in the Pathogenesis of Cancer and Other Diseases. *Int J Mol Sci.* 2021;22(7):3490. doi:10.3390/ijms22073490
5. Rothlin CV, Ghosh S. Cracking the Cell Death Code. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2020;12(5):a036343. doi: 10.1101/cshperspect.a036343.
6. Zhang W, Borchering N, Kolb R. IL-1 Signaling in Tumor Microenvironment. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1240:1-23. doi: 10.1007/978-3-030-38315-2_1.
7. Choy EH, De Benedetti F, Takeuchi T, Hashizume M, John MR, Kishimoto T. Translating IL-6 biology into effective treatments. *Nat Rev Rheumatol.* 2020;16(6):335-345. doi:10.1038/s41584-020-0419-z.

8. Mirjolet C, Truc G. Abscopal effect: Myth or reality? *Cancer Radiother.* 2021;25(6-7):533-536. doi: 10.1016/j.canrad.2021.07.002.
9. Mohammed AK. Comparison of TNF- α and IL-19 concentrations at different stages of breast cancer. *J Med Life.* 2022;15(6):845-849. doi:10.25122/jml-2021-0359.
10. Yu R, Zhu B, Chen D. Type I interferon-mediated tumor immunity and its role in immunotherapy. *Cell Mol Life Sci.* 2022;79(3):191. doi:10.1007/s00018-022-04219-z.
11. Zeng Z, Veitch M, Kelly GA, Tuong ZK, Cruz JG, Frazer IH, et al. IFN- γ Critically Enables the Intratumoural Infiltration of CXCR3⁺ CD8⁺ T Cells to Drive Squamous Cell Carcinoma Regression. *Cancers (Basel).* 2021; 13(9):2131. doi:10.3390/cancers 13092131
12. Akbor M, Hung KF, Yang YP, Chou SJ, Tsai PH, Chien CS, Lin LT. Immunotherapy orchestrates radiotherapy in composing abscopal effects: A strategic review in metastatic head and neck cancer. *J Chin Med Assoc.* 2020;83(2):113-116. doi: 10.1097/JCMA.0000000000000234.
13. Hirna HA, Kostyshyn ID, Rozhko MM, et al. Method of chemotherapeutic potentiation in radiation therapy of patients with oral cancer: Patent. 142686 Ukraina. No. u201911428; Declared. 25.11.2019; published. 25.06.2020, Bul. No. 12. 3 p. [Ukrainian].
14. Alimohammadi M, Ghaffari-Nazari H, Alimohammadi R, Bakhshandeh M, Jalali SA, Rezaei N. Radiotherapy Combination: Insight from Tumor Immune Microenvironment (TIME). *Avicenna J Med Biotechnol.* 2023;15(4):209-215. doi: 10.18502/ajmb.v15i4.13490.
15. Alinezhad M, Bakhshandeh M, Rostami E, Alimohammadi R, Mosaffa N, Jalali SA. Synergistic effects of anti-PDL-1 with ablative radiation comparing to other regimens with same biological effect dose based on different immunogenic response. *PLoS One.* 2020 Apr 14;15(4):e0231507. doi: 10.1371/journal.pone.0231507. PMID: 32287292; PMCID: PMC7156084.
16. Wu W, Xu H, Liao C, Wang Y, Wu R, Wu J, Zheng W, Li Y, Jin C, Zhao Y, Quan J, Yue X, Bu X. Blockade of USP14 potentiates type I interferon signaling and radiation-induced antitumor immunity via preventing IRF3 deubiquitination. *Cell Oncol (Dordr).* 2022;45(6):1347-1361. doi: 10.1007/s13402-022-00724-2.
17. Hirna H, Kostyshyn I, Rozhko M, Levandovskiy R, Nakashidze G. Analysis of immune changes and their role in the development of oral and oropharyngeal cancer. *Georgian Med News.* 2021;1(310):29-35. https://www.geomednews.com/Articles/2021/1_2021/29-35.pdf
18. Link B, Torres Crigna A, Hölzel M, Giordano FA, Golubnitschaja O. Abscopal Effects in Metastatic Cancer: Is a Predictive Approach Possible to Improve Individual Outcomes? *J Clin Med.* 2021 Oct 31;10(21):5124. doi: 10.3390/jcm10215124.
19. Hutton DA, Clayton ZS. Physical activity-related suppression of cancer growth: is a transient increase in cytokine production required for tumour angiogenesis? *J Physiol.* 2019;597(16):4137-4138. doi: 10.1113/JP 278347.
20. Riccardi G, Bellizzi MG, Fatuzzo I, Zoccali F, Cavalcanti L, Greco A, Vincentiis M, Ralli M, Fiore M, Petrella C, Minni A, Barbato C. Salivary Biomarkers in Oral Squamous Cell Carcinoma: A Proteomic Overview. *Proteomes.* 2022;10(4):37. doi: 10.3390/proteomes1004 0037.
21. Bastías D, Maturana A, Marín C, Martínez R, Niklander SE. Salivary Biomarkers for Oral Cancer Detection: An Exploratory Systematic Review. *Int J Mol Sci.* 2024;25(5):2634. doi: 10.3390/ijms25052634.
22. de Kort WWB, Haakma WE, van Es RJJ, Gawlitta D, Driehuis E, Gansevoort M, Willems SM. Jaw Bone Invasion of Oral Squamous Cell Carcinoma Is Associated with Osteoclast Count and Expression of Its Regulating Proteins in Patients and Organoids. *J Clin Med.* 2023;12(18):6035. doi: 10.3390/jcm12186035. PMID: 37762975;
23. Yadav P, Shetty V, Dave A, Chandolia B, Mathur A, Saluja P. A study to estimate the serum IgA and salivary IgA levels in patients with oral leukoplakia and oral squamous cell carcinoma. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2023;27(2):275-281. doi:10.4103/jomfp.jomfp_97_21.
24. Uz U, Eskiizmir G. Association Between Interleukin-6 and Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: A Systematic Review. *Clin Exp Otorhinolaryngol.* 2021;14(1):50-60. doi:10.21053/ceo. 2019.00906.
25. Sobczak-Jaskow H, Kochańska B, Drogoszewska B. A Study of Oral Health Parameters and the Properties and Composition of Saliva in Oncological Patients with and without Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw Who Take Bisphosphonates. *Medicina (Kaunas).* 2023;59(6):1073. doi:10.3390/medicina 59061073

UDC 616-006.6+616.31+616.321+615.28

ASSESSMENT OF DYNAMIC CHANGES IN THE LOCAL STATUS OF PATIENTS WITH OROPHARYNGEAL CANCER ON THE BACKGROUND OF RADIATION AND CHEMORADIOTHERAPY

H.A. Hirna¹, I.D. Kostyshyn¹, P.I. Mykhailiuk¹, Z.B. Popovych²

¹*Ivano-Frankivsk National Medical University, Department of Oncology, Ivano-Frankivsk, Ukraine*

²*Ivano-Frankivsk National Medical University, Department of Dentistry, Postgraduate Education, Ivano-Frankivsk, Ukraine*

ORCID ID: 0000-0003-1492-5349,

e-mail: ggyrna@ifnmu.edu.ua

ORCID ID: 0000-0002-2893-5153,

e-mail: ikostyshyn@ifnmu.edu.ua

ORCID ID: 0009-0006-4150-8339,

e-mail: Mykhailiuk_Pe@ifnmu.edu.ua

ORCID ID: 0000-0003-4472-3748,

e-mail: zpopovych@ifnmu.edu.ua

Abstract. The aim of the study was to investigate the dynamics of changes in the concentrations of INF- α , INF- γ , IL-6, sIgA in the saliva of patients with oral and

oropharyngeal cancer during radiation and chemoradiation therapy.

Materials and methods. The dynamic changes in INF- α , INF- γ , IL-6, sIgA indices were analyzed in 40 patients with oral and oropharyngeal cancer who received radiation or chemoradiation therapy from 2017 to 2022. The oral fluid was examined at the beginning and after half of the anticancer treatment.

Results of the study and their discussion. Before treatment, the concentration of INF- α in group I was 0.01 pg/ml (0.0100-0.196 pg/ml), after treatment - 0.01 pg/ml (0.0100-0.0100 pg/ml) in patients of group I. And in group II: before treatment - 0.564 pg/mL (0.149-0.628 pg/mL), after treatment - 0.01 pg/mL (0.0100-0.0100 pg/mL). The decrease in this indicator under the influence of chemoradiation therapy indicates its immunosuppressive effect, respectively, the preservation or manifestation of an antitumor immune response does not occur.

The study of INF- γ in the oral fluid shows a slight decrease in concentrations after half of the special treatment from 2.91 pg/ml (2.542-3.833 pg/ml) to 2.264 pg/ml (1.586-10.308 pg/ml) in patients of group I. A slight decrease was also recorded in group II from 2.196 pg/mL (1.055-3.551 pg/mL) to 2.146 pg/mL (1.241-2.788 pg/mL). There were no significant differences in the concentrations of INF- γ in the oral fluid before and after cytostatic therapy in the groups.

In group I, before treatment, IL-6 in saliva was 5.16 pg/ml (3.64-11.7 pg/ml), and in group II - 4.605 pg/ml (2.97-6.78 pg/ml). After 20 Gy of gamma therapy, the indicators increased in patients of group I to 6.35 pg/mL (2.79-38.128 pg/mL), in group II they were relatively

constant - 4.86 pg/mL (4.437-22.685 pg/mL). It is worth noting a slight increase in the concentration of IL-6 in the oral fluid of patients in group I, which could indicate a risk of tumor progression.

The median value and interquartile range of sIgA in patients of group I before treatment was 263 mg/L (213.1-424.145 mg/L), in group II - 354.9 mg/L (199.01-509.7 mg/L). After half of the treatment, sIgA levels increased in group I to 317.6 mg/L (56.71-438.53 mg/L), and in group II patients, a slight decrease in sIgA levels to 335.2 mg/L (180.88-427.9 mg/L) was observed, but no significant differences in the dynamics were found.

Conclusions. The immunosuppressive effect of cytostatic treatment was reflected in all levels of mucosal immunity. This is evidenced by extremely low levels of INF- α , reduced levels of INF- γ , excellent levels of IL-6 and sIgA in the oral fluid in the patient groups. The data obtained indicate the damaging effect of chemotherapy/radiation therapy on the surrounding healthy tissues, the immune system with deterioration, which stimulates the search for methods to enhance mucosal immunity in order to initiate local antitumor immunity.

It has been shown that these indicators of local immunity can indicate both tumor regression under the influence of chemotherapy/radiation therapy and the immunosuppressive effect of these treatments, but this needs to be clarified in further studies with a larger number of participants and a more sophisticated study design.

Keywords: oral and oropharyngeal cancer, radiation therapy, chemoradiation therapy, interferon- α interferon- γ , interleukin-6, secretory immunoglobulin A, local immunity.

Стаття надійшла в редакцію 18.04.2024 р.

Стаття прийнята до друку 14.06.2024 р.

DOI: 10.21802/artm.2024.2.30.25
УДК 618.14+612.663.52+616.98:578.834

МЕТОДОЛОГІЯ ЗАБОРУ ТКАНИНИ ЕНДОМЕТРІЯ У ЖІНОК З БЕЗПЛІДДЯМ ТА АНАМНЕЗОМ ПОСТКОВІДНОГО СИНДРОМУ

І.С. Головчак¹, О.Г. Бойчук¹, В.М. Мацькевич², І.М. Купчак¹, І.П. Поліщук¹

¹Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра акушерства та гінекології післядипломної освіти, м. Івано-Франківськ, Україна

²Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра радіології та радіаційної медицини, м. Івано-Франківськ, Україна

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8076-0506>, e-mail: holovchak18@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4439-3099>, e-mail: l.bojchuk@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4833-7134>, e-mail: irkupchak@ifnmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7527-4554>, e-mail: ipolishuk@ifnmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2663-9702>, e-mail: vmatskevych@ifnmu.edu.ua

Резюме. Мета. Підвищити ефективність методології забору біологічного матеріалу ендометрія у пацієнок з непліддям та анамнезом постковідного синдрому.

Матеріали та методи. У дослідження впродовж 2022-2023 років ввійшло 106 жінок з діагностованим непліддям, з яких дослідну групу з перенесеним постковідним синдромом склало 65 жінок, а контрольну – 41 жінка. Після трансвагінального ультразвукового обстеження органів малого тазу проведено гістероскопію, під час якої відібрано біологічні зразки ендометрія з наступним їх охолодженням вирізкою у патогістологічній лабораторії одного екземпляру розміром 1 см³ для гістологічного (та подальшого імуногістохімічного) дослідження та додаткового висікання зразку аналогічного розміру для полімеразно-ланцюгової реакції і третього екземпляру – об'ємом 2 мм³ для проведення електронно-мікроскопічного дослідження.

Результати. Медіана віку контрольної групи становила 31 рік, а для дослідної – 34 роки. Постковідний синдром характеризувався скаргами на головний біль, тривалу втрату смаку та нюху або їх спотворення, біль у спині, в ділянці серця, загальну слабкість та швидку втомлюваність і виснаження, функціональні розлади кишечника, тривале підвищення температури тіла, сухий кашель, підвищену тривожність та пригнічений настрій. У пацієнок дослідної групи при направлених зразків на вірусологічне дослідження методом ПЛР не відзначалось виявлення РНК вірусу SARS-CoV-2. Зі зразків біоматеріалу ендометрія для патогістологічного дослідження виготовляли парафінові блоки з наступним зафарбуванням зрізів гематоксилін-еозином, а також для подальшого проведення імуногістохімічного дослідження. Зі зразка об'ємом 2 мм³ заливали епоксидні блоки з проміжним виготовленням напівтонких зрізів та наступним етапом – ультратонких зрізів.

Висновки. Розширений забір тканин ендометрія під час гістероскопії дозволяє порівняти патоморфологічні, імуногістохімічні й ультраструктурні зміни та провести додаткове вірусологічне дослідження у відібраних екземплярах біоматеріалу ендометрія у жінок з непліддям та постковідним синдромом в анамнезі.

Ключові слова: непліддя, допоміжні репродуктивні технології, COVID-2019, ендометрій, гістероскопія, морфологічне дослідження.

Вступ. Коронавірусна хвороба -2019 (COVID-19) спричинюється коронавірусом 2 гос-трого респіраторного синдрому (SARS-CoV-2) та характеризується не тільки високим рівнем смертності серед пацієнтів груп ризику, але і є небезпечною щодо розвитку тривалих ускладнень, особливо, при затяжному чи важкому перебігу [1-4]. Останні дослідження свідчать про довгостроковий вплив інфекції SARS-CoV-2 на репродуктивну функцію жінок, в основі якого лежить хронічне запалення та аутоімунна реактивність [5-6]. Основними видами дослідження стану жіночої статеві системи, зокрема, ендометрія є проведення гістероскопії з морфологічним його дослідженням [7-8]. Ультразвукове дослідження (УЗД) є неінвазивним, доступним методом діагностики стану статеві системи жінки, перевагою якого є можливість проведення частого моніторингу протягом менструального циклу без ризику та шкоди для здоров'я. Застосування відповідних протоколів магнітно-резонансної томографії дозволяє виявити гіперплазію

ендометрія, поліпи та новоутворення [9]. Але незважаючи на високу інформативність магнітно-резонансної томографії в оцінці органів малого тазу та черевної порожнини, а особливо злякисних процесів [10-11], трансвагінальне УЗД залишається методом вибору першої лінії радіологічної візуалізації ендометрія, особливо, у питаннях хронічних запальних процесів [12]. Отже, актуальними та необхідними є ґрунтовні дослідження щодо з'ясування ролі захворювання COVID-19 з порушенням імунної відповіді у впливі на функцію жіночої репродуктивної системи.

Обґрунтування дослідження. Прицільний забір візуально змінених зразків біологічних тканин ендометрія для морфологічного вивчення дозволить встановити повний спектр змін, що виникли внаслідок імуноопосередкованих та дисгормональних змін пролонгованого перебігу COVID-19. Додаткова перевірка на присутність інфекційного вірусного збудника в ендометрії має важливе значення для пацієнок з тривалим постковідним синдромом для уникнення

хибнонегативних результатів, а також для доповнення комплексної оцінки структурних змін слизової оболонки тіла матки.

Мета дослідження: підвищити ефективність методології забору біологічного матеріалу ендометрія у пацієнок з непліддям та анамнезом постковідного синдрому.

Матеріали та методи. У дослідження ввійшло 106 жінок, з яких дослідну групу складало 65 жінок, а контрольну – 41 жінка, обстеження яких проводилось у Державному закладі «Прикарпатський Центр репродукції людини» МОЗ України впродовж 2022-2023 років. Для обох груп спільними були такі характеристики: вік – від 25 до 42 років, діагностоване непліддя, підписана інформована згода на участь у науковому дослідженні. Первинно до дослідної групи було відібрано 69 жінок, але надалі 4 з них покинули територію України, тому були виключені з вибірки. Також початково контрольну групу складало 49 жінок, але 5 з них – виїхали з України, 2 – захворіли на COVID-19, в 1 пацієнтки було виявлено злоякісне новоутворення щитовидної залози, – таким чином 8 осіб було виключено з контрольної групи. Основною вимогою до внесення пацієнтки у дослідну групу були ознаки постковідного синдрому (симптоми після гострої фази COVID-19, що тривали більше 12 тижнів). Критерієм внесення до контрольної групи була відсутність підтвердженого COVID-19 в анамнезі. Критеріями виключення з дослідження для пацієнок обох когорт були наявність вірусу імунодефіциту людини, вірусного гепатиту, інших інфекцій, що передаються статевим шляхом, туберкульоз сечостатевої системи, злоякісні пухлини.

Оскільки дослідна група характеризувалась перенесеним постковідним синдромом, а станом на початок дослідження у 2022 році COVID-19 ще не був виключений з переліку особливо небезпечних, небезпечних інфекційних та паразитарних хвороб людини і носійства збудників цих хвороб (відповідний наказ МОЗ України № 1416 від 07.08.2023 року про виключення COVID-19), то з метою максимальної безпеки при роботі з біологічним матеріалом було розроблено спосіб дослідження біологічних зразків ендометрія у пацієнок з підозрою на карантинну інфекцію, який після проходження відповідної експертизи був запатентований Українським національним офісом інтелектуальної власності та інновацій (Пат. UA 155867. № u202303236; заявл. 03.07.2023; опубл. 18.04.2024. Бюл. № 16/2024).

Спосіб виконували у наступному описаному порядку. Після виконання трансвагінального сонографічного обстеження органів малого тазу з використанням вагінального датчика високої частоти (8-12 МГц) на апараті Philips HD11 XE у середній стадії проліферації та середній стадії секреції проводили візуально керовану діагностичну офісну гістероскопію із забором тканин з найбільш змінених ділянок (у кількості, яку вважали оптимально необхідною) та сортували з дотриманням Стандартів (із внесеними змінами) медичної допомоги «Коронавірусна хвороба (COVID-19)» (редакція Наказу Міністерства охорони здоров'я № 230 від 04.02.2022р.) у промарковані одноразові градуйовані стерильні поліпропіленові кріофлакони з гвинтовими кришками, що щільно

закриваються [13]. Відібрані проби тканин укладали у три шари пакування, після чого охолоджували до +4°C та відправляли у патологоанатомічне відділення. Надалі, в патогістологічній лабораторії із дотриманням протиепідеміологічних заходів біологічної безпеки, що включають: обладнану активну приточно-втяжну вентиляцію з фільтрами тонкого очищення, бактеріцидним ультрафіолетовим випромінювачем та згідно з порядком поступлення, прийому, реєстрації та роботи з операційним і біопсійним матеріалом відповідно до Методичних рекомендацій з патоморфологічної діагностики «Організація роботи закладів та підрозділів патологоанатомічної служби України», затверджених МОЗ України, Українським центром наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи від 11.04.2017р. [14] проводили вирізку відібраних під час гістероскопії зразків ендометрія окремим стерильним набором інструментів (що складається зі скальпеля, шприца та пінцета) упродовж доби після поступлення охолоджених біологічних тканин ендометрія. Вирізку шматочків проводили наступним чином: розміром 1 см³ висікали шматочок першого екземпляру для патогістологічного (та подальшого імуногістохімічного) дослідження, аналогічного розміру висікали другий екземпляр – для полімеразноланцюгової реакції (ПЛР) та вирізали третій зразок об'ємом 2 мм³ – для електронно-мікроскопічного дослідження з наступним їх сортуванням у промарковані одноразові градуйовані стерильні поліпропіленові кріофлакони із гвинтовими кришками. При підозрі на вірусну інфекцію відібраний зразок для проведення ПЛР перед відправкою у відповідну лабораторію запаковували у три шари та охолоджували до +4°C або заморозували до –80°C і відправляли на дослідження згідно з Порядком організації проведення епідеміологічного нагляду за грипом та гострими респіраторними вірусними інфекціями, заходів з готовності в міжепідемічний період і реагування під час епідемічного сезону захворюваності на грип та ГРВІ, затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 17 травня 2019 року № 1126 [15] та Стандартів медичної допомоги «Коронавірусна хвороба (COVID-19)» (редакція Наказу Міністерства охорони здоров'я № 230 від 04.02.2022р.) [13]. Зразок біологічного матеріалу ендометрія для патогістологічного дослідження поміщали у нейтральний 10% формалін для фіксації на 72 години, а зразок, відібраний для електронно-мікроскопічного дослідження, поміщали у свіжоприготовлений 4% розчин глутарового альдегіду. Після цього інструменти, які використовували під час вирівки біозразків ендометрія, ретельно дезінфікували.

Проведене дослідження відповідало положенням Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження». Поточне наукове дослідження є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри акушерства та гінекології ім. І.Д. Ланового «Розробка діагностичної тактики та патогенетичне обґрунтування ефективних методів збереження та відновлення репродуктивного потенціалу та покращення параметрів якості життя жінки при акушерській та гінекологічній патології» (№ державної реєстрації 0121U109269) та затверджене

Етичною комісією Івано-Франківського національного медичного університету (Протокол № 131/22 від 24.11.2022 року). Обробка результатів відбувалась з дотриманням анонімності паспортних даних пацієнтів, що унеможливило передачу особистої інформації про обстежених жінок третім особам.

Статистичні підрахунки виконані з використанням програми Excel ліцензійного пакета Microsoft 365 та програмного забезпечення GraphPad Prism. Оскільки отримані дані не мали нормального розподілу, то було застосовано непараметричні статистичні методи підрахунку. Для визначення середини ряду вибірки визначали медіану (Me) та інтерквартильний розмах (IQR), який визначався різницею між 75-им та 25-им процентилями. Безперервні дані двох

незалежних вибірок розраховувались за тестом Манна-Уїтні. Статистична значимість різниці приймалась при $p \leq 0,05$. р-значення вірогідності для чотирьох таблиць із вираженням даних у двійковій системі розраховано за допомогою точного тесту Фішера.

Результати дослідження та обговорення результатів. Групи статистично достовірно не відрізнялись за віком ($p=0,826$), що представлено на рис. 1. Медіана віку контрольної групи становила 31 рік (IQR=8,0 років), а для дослідної групи – 34 роки (IQR=6,0 років). Викиду із коробкового графіку не було, оскільки дизайном дослідження попередньо встановлено чіткі вікові межі включення у дослідження.

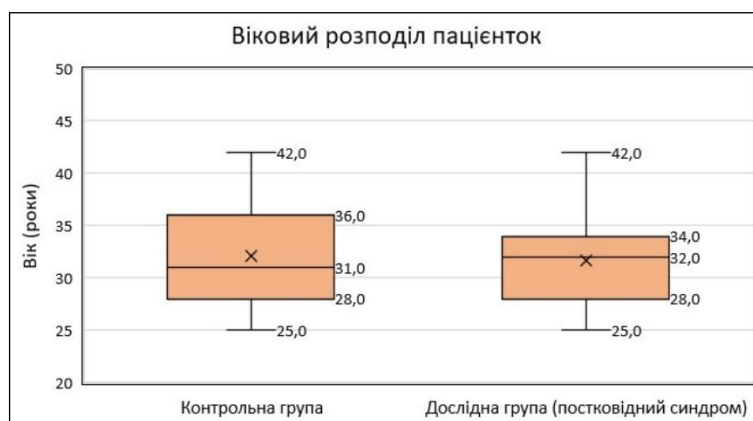


Рис. 1. Коробковий графік вікового діапазону пацієнок обох вибірок.

Постковідний синдром у дослідній групі згідно з анамнестичними даними та записами в медичній документації характеризувався скаргами на головний біль, тривалу втрату смаку та нюху або їх спотворення, біль у спині, в ділянці серця, загальну слабкість та швидку втомлюваність і виснаження, функціональні розлади кишечника (останні слід окремо диференціювати за етіологією у зв'язку з

антибіотикотерапією, призначеною при пневмонії у кисневозалежних пацієнок з COVID-19 середнього та важкого ступеня), тривале підвищення температури тіла, сухий кашель, підвищену тривожність та пригнічений настрій. За супутніми станами, які представлені на рис. 2. та подані в абсолютних значеннях кількості виявлених патологій у групах, обидві когорти пацієнок не відрізнялись достовірно.



Рис. 2. Розподіл супутніх станів у групах пацієнок.

У пацієнок дослідної групи при направленні зразків на вірусологічне дослідження методом ПЛР не відзначалось виявлення РНК вірусу SARS-CoV-2. При цьому слід враховувати, що оскільки постковідний

синдром тривав більше 12 тижнів, то у таких пацієнок протягом цього періоду були відібрані мазки з носоглотки на встановлення вірусу, у зв'язку з персистуючими симптомами, ПЛР-результати яких були

негативними. Такі дані корелюють з дослідженнями Boudry et al. (2022), de Miguel-Gomez et al. (2022), Qi et al. (2023), які не виявили наявності вірусу SARS-CoV-2 у стромі та епітелії ендометрія при слабкій експресії рецепторів ACE-2 та TMPRSS2 [16-18]. Цікавим є те, що описана в літературі слабка експресія ACE-2, TMPRSS2 та відсутня реакція SARS-CoV-2 у ендометрії, міометрії, фалопієвих трубах і слабка вираженість в яєчниках, але достовірно відомо про значну їх експресію у плаценті [19-20]. У той же час досліджено, що тривалий постковідний синдром за даними Льовкіної та ін. (2023) запускає каскадну реакцію системного запалення з аномальною імунною відповіддю [21]. Bechmann et al (2022) в огляді описує випадки непліддя у жінок, які до пандемії COVID-19 народили дітей, а після перенесеного постковідного синдрому розвинулися симптоми передчасної недостатності яєчників, олігоменореї, підвищення гонадотропіну та зниження прогестерону [22]. Włazejewski et al. (2023) та Sakurada et al. (2024) також описують вплив постковідного синдрому на подальші розлади менструального циклу [23-24].

Зі зразків біоматеріалу ендометрія для патогістологічного дослідження виготовляли парафінові блоки з наступним зафарбуванням зрізів гематоксилін-еозинном, а також для подальшого проведення імуногістохімічного дослідження. Зі зразка об'ємом 2 мм³ заливали епоксидні блоки із проміжним виготовленням напівтонких зрізів та наступним етапом – ультратонких зрізів. Перевагою такого багатовекторного забору є можливість встановити або, навпаки, виключити наявність вірусу в тканинах, а також дослідити патогістологічні, імуногістохімічні та ультраструктурні особливості ендометрія у жінок з перенесеним постковідним синдромом, віддалені наслідки активно вивчаються світовою науковою спільнотою.

Висновки. Розширений забір тканин ендометрія під час гістероскопії дозволяє порівняти патоморфологічні, імуногістохімічні й ультраструктурні зміни та провести додаткове вірусологічне дослідження у відібраних екземплярах біоматеріалу ендометрія у жінок з непліддям та постковідним синдромом в анамнезі.

Перспективи подальших досліджень. Упровадження запатентованого способу дослідження біологічних зразків ендометрія у пацієнок із підозрою на карантинну інфекцію в заклади охорони здоров'я України.

References.

1. Stein RA. COVID-19: Risk groups, mechanistic insights and challenges. *International Journal of Clinical Practice*. 2020;74. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/ijcp.13512>
2. Kindrativ EO, Vasylyk VM, Matskevych VM, Kostyuk VM, Semchenko VA, et al. Retrospective analysis of coronavirus disease lethal cases. *Fiziolohichnyi zhurnal*. 2021;67:76–85. Available from: <http://dx.doi.org/10.15407/fz67.04.076>
3. Desai AD, Lavelle M, Boursiquot BC, Wan EY. Long-term complications of COVID-19. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 2022;322:C1–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1152/ajpcell.00375.2021>
4. Matskevych V, Kamyshnyi O, Vasylyk VM, Grynovska MB, Lenchuk T, Fishchuk R, et al. Morphological prediction of lethal outcomes in the evaluation of lung tissue structural changes in patients on respiratory support with COVID-19: Ukrainian experience. *Pathology - Research and Practice*. 2023;245:154471. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.prp.2023.154471>
5. Muyayalo KP, Gong GS, Kiyonga Aimeé K, Liao AH. Impaired immune response against SARS-CoV-2 infection is the major factor indirectly altering reproductive function in COVID-19 patients: a narrative review. *Human Fertility*. 2023;26:778–96. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/14647273.2023.2262757>
6. Acosta-Ampudia Y, Monsalve DM, Rojas M, Rodríguez Y, Zapata E, Ramírez-Santana C, et al. Persistent Autoimmune Activation and Proinflammatory State in Post-Coronavirus Disease 2019 Syndrome. *The Journal of Infectious Diseases*. 2022;225:2155–62. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiac017>
7. Lutskyi AS. Preparation of the endometrium in the programs of auxiliary reproductive technologies for sterility in women. *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University*. 2024;32(1(48)):65–72. Available from: <http://dx.doi.org/10.26565/2313-6693-2024-48-07>
8. Yasuo T, Kitaya K. Challenges in Clinical Diagnosis and Management of Chronic Endometritis. *Diagnostics*. 2022;12:2711. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/diagnostics12112711>
9. Pintican R, Bura V, Zerunian M, Smith J, Addley H, Freeman S, et al. MRI of the endometrium - from normal appearances to rare pathology. *The British Journal of Radiology*. 2021;94. Available from: <http://dx.doi.org/10.1259/bjr.20201347>
10. Mytsyk Y, Borzhiyevskyy A, Dutka I, Shulyak A, Kowal P, Vorobets D, et al. Local recurrence of renal cell carcinoma after partial nephrectomy: applicability of the apparent diffusion coefficient of MRI as an imaging marker – a multicentre study. *Polish Journal of Radiology*. 2022;87:325–32. Available from: <http://dx.doi.org/10.5114/pjr.2022.117593>
11. Mytsyk Yu, Borys Yu. Yu, Dutka I. I, Datz I, Motrynets N, Kucher A, et al. Application of the diffusion-weighted MRI for prediction of the intraoperative blood loss during the nephrectomy in patients with renal cell carcinoma after embolization of renal artery. *Inter Collegas*. 2017;4:158–63. Available from: <http://dx.doi.org/10.35339/ic.4.4.158-163>
12. Young SW, Jha P, Chamié L, Rodgers S, Kho RM, Horrow MM, et al. Society of Radiologists in Ultrasound Consensus on Routine Pelvic US for Endometriosis. *Radiology*. 2024;311. Available from: <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.232191>
13. Pro vnesennia zmin do Standartiv medychnoii dopomohy “Koronavirusna hvoroba (COVID-19)” [On Amendments to the Medical Care Standards "Coronavirus Disease (COVID-19)"]. *Nakaz Ministerstva Ohorony Zdorovya Ukrayiny № 230 – Order of the Ministry of Health Care of Ukraine № 230*. 2022. Available from: <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-04022022--230-pro-vne>

- sennja-zmin-do-standartiv-medichnoi-dopomogi-koronavirusna-hvoroba-covid-19 [in Ukrainian]
14. Metodychni rekomendatsiyi z patomorfologichnoyi di-ahnostyky "Orhanizatsiya roboty zakladiv i pidrozdiliv patoloanatomichnoyi sluzhby Ukrayiny" [Methodological recommendations for pathomorphological diagnosis "Work Organization of the institutions and pathology service units of Ukraine"]. Ministerstvo Ohorony Zdorovya Ukrayiny – Ministry of Health Care of Ukraine. Kyiv; 2017. Available from: http://patholog.org.ua/upload/intext/mp30_2017.pdf [in Ukrainian]
 15. Pro zatverdzhennya Poriadku orhanizatsiyi provedennya epidemiologichnoho nahliadu za hrypom ta hostryimi respiratornymi virusnymi infektsiyamy, zakhodiv z hotovnosti v mizhepidemiologichnyi period i reahuvannya pid chas epidemichnoho sezonu zakhvoryuvanosti na hryp I HRVI [On the approval of the Procedure for organizing epidemiological surveillance of influenza and acute respiratory viral infections, preparedness measures in the inter-epidemic period and response during the epidemic season of influenza and ARVI] Ministerstvo Ohorony Zdorovya Ukrayiny – Ministry of Health Care of Ukraine. 2019. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0595-19#Text> [in Ukrainian]
 16. Boudry L, Essahib W, Mateizel I, Van de Velde H, De Geyter D, Piérard D, et al. Undetectable viral RNA in follicular fluid, cumulus cells, and endometrial tissue samples in SARS-CoV-2-positive women. *Fertility and Sterility*. 2022;117: 771–80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.12.032>
 17. de Miguel-Gómez L, Romeu M, Castells-Ballester J, Pellicer N, Faus A, Mullor JL, et al. Undetectable viral RNA from SARS-CoV-2 in endometrial biopsies from women with COVID-19: a preliminary study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2022;226:434–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2021.10.019>
 18. Qi R, Guan R, Cai S, Xu M, Yang W jui, Wang CC. Comprehensive molecular expression profiling of SARS-CoV-associated factors in the endometrium across the menstrual cycle and elevated susceptibility in women with recurrent pregnancy loss. *Frontiers in Genetics*. 2023;14. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fgene.2023.1246725>
 19. Ata B, Vermeulen N, Mocanu E, Gianaroli L, Lundin K, Rautakallio-Hokkanen S, et al. SARS-CoV-2, fertility and assisted reproduction. *Human Reproduction Update*. 2022;29:177–96. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmac037>
 20. Kindrativ EO, Sikoryn YY, Vasylyk VM, Lenchuk TL, Matskevych VM. Pathological changes of the placenta at diagnosed COVID-2019 during pregnancy: sonographic and morphological correlation. *Art of Medicine*. 2023;28(4):41–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.21802/artm.2023.4.28.41>
 21. Lovkina OL, Dubas LG, Tarasiuk SA, Prolygina OV. The potential effect of the COVID-19 pandemic on women's reproductive health. *Reports of Vinnytsia National Medical University*. 2023;27:174–7. Available from: [http://dx.doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2023-27\(1\)-30](http://dx.doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2023-27(1)-30)
 22. Bechmann N, Maccio U, Kotb R, Dweik RA, Cherfane M, Moch H, et al. COVID-19 Infections in Gonads: Consequences on Fertility? *Hormone and Metabolic Research*. 2022;54:549–55. Available from: <http://dx.doi.org/10.1055/a-1891-6621>
 23. Błażejowski G, Witkoś J. The Impact of COVID-19 on Menstrual Cycle in Women. *Journal of Clinical Medicine*. 2023;12:4991. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/jcm12154991>
 24. Sakurada Y, Matsuda Y, Motohashi K, Hasegawa T, Otsuka Y, Nakano Y, et al. Clinical characteristics of female long COVID patients with menstrual symptoms: a retrospective study from a Japanese outpatient clinic. *Journal of Psychosomatic Obstetrics & Gynecology*. 2024;45. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/0167482X.2024.2305899>

UDC 618.14+612.663.52+616.98:578.834

METHODOLOGY OF ENDOMETRIAL TISSUE SAMPLING IN WOMEN WITH INFERTILITY AND A HISTORY OF POST-COVID SYNDROME

I.S. Golovchak¹, O.H. Boychuk¹, V.M. Matskevych², I.M. Kupchak¹, I.P. Polishchuk¹

¹*Ivano-Frankivsk National Medical University, Department of Obstetrics and Gynecology of Postgraduate Education, Ivano-Frankivsk, Ukraine, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8076-0506>, e-mail: holovchak18@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4439-3099>, e-mail: l.bojchuk@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4833-7134>, e-mail: irkupchak@ifnmu.edu.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7527-4554>, e-mail: ipolishuk@ifnmu.edu.ua*

²*Ivano-Frankivsk National Medical University, Department of Radiology and Radiation Medicine, Ivano-Frankivsk, Ukraine, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2663-9702>, e-mail: vmatskevych@ifnmu.edu.ua*

Abstract. The aim. To increase the methodology efficiency of the endometrium biological material sampling in patients with infertility and a compromised anamnesis of post-COVID syndrome.

Materials and methods. During the 2022-2023 period 106 women with diagnosed infertility were included in the study, of which 65 women were selected to the study group with post-COVID syndrome, and 41 women were qualified to the control group. The main requirement for inclusion patient into the study group was signs of post-COVID syndrome (symptoms after the acute phase of COVID-19 lasting more than 12 weeks). The criterion for inclusion in the control group was the absence of confirmed COVID-19 in the anamnesis. The exclusion criteria for patients of both cohorts were the presence of human immunodeficiency virus, viral hepatitis, other sexually transmitted infections, tuberculosis of the genitourinary system, and malignant tumors. After a transvaginal ultrasound examination of the pelvic organs, a hysteroscopy was performed at the State institution

"Carpathian Human Reproduction Centre" of the Ministry of Health of Ukraine, during which biological samples of the endometrium were taken, followed by their cooling and sampling in the pathohistological laboratory of one tissue specimen with a size of 1 cm³ for histological (and subsequent immunohistochemical) examination and additional sampling of tissue of a similar size for PCR and the third specimen - with a volume of 2 mm³ for electron microscopic examination. If a viral infection was suspected, the sample taken for PCR before being sent to the appropriate laboratory is packed in three layers and cooled to plus 4°C or frozen to minus 80°C. A sample of endometrial biological material for pathohistological examination was fixated in neutral buffered 10% formalin for 72 hours, and a sample selected for electron microscopic examination is fixated in a prepared 4% solution of glutaraldehyde. The tools used during the sampling of endometrial tissue were thoroughly disinfected.

The results. The median age of the control group was 31 years, and the median age of the study group was 34 years. Post-COVID syndrome was characterized by complaints of headache, long-term loss of taste and smell or their distortion, pain in the back, in the region of the heart, general weakness, rapid fatigue and exhaustion, functional bowel disorders, long-term increasing in body

temperature, unproductive cough, anxiety disorders and depressed mood. Comorbid conditions for both cohorts were: diabetes, hypertension, anamnesis of abortion, nicotine addiction, rheumatoid arthritis, nodular goiter, anemia, chronic bronchitis, bronchial asthma, excess body weight. In the patients of the study group, when the samples were sent for virological testing by PCR, no SARS-CoV-2 RNA was detected. Paraffin blocks were made from the endometrial tissue samples for histopathological examination, followed by staining of the sections with hematoxylin-eosin, as well as for further immunohistochemical examination. Epoxy blocks were made from the taken samples with a volume of 2 mm³, and following production of semithin sections and the next stage – ultrathin sections.

Conclusions. Advanced sampling of endometrial tissue during hysteroscopy allows to compare pathomorphological, immunohistochemical, and ultrastructural changes and conduct additional virological study in selected endometrial biomaterial samples of women with infertility and post-COVID syndrome in the anamnesis.

Keywords: infertility, assisted reproductive technologies, COVID-19, endometrium, hysteroscopy, morphology diagnostics.

Стаття надійшла в редакцію 30.05.2024 р.

Стаття прийнята до друку 18.06.2024 р.

DOI: 10.21802/artm.2024.2.30.31
УДК 616-08+616-006.6+618.14

РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА САРКОМУ МАТКИ II СТАДІЇ

С.С. Давидюк, А.Є. Крижанівська

*¹Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра онкології,
м. Івано-Франківськ, Україна,
ORCID ID: 0000-0002-2562-5029, e-mail: snizhana516@gmail.com;
ORCID ID: 0000-0001-7720-7374, e-mail: anna.nivska@gmail.com*

Резюме. Саркома матки – це рідкісний вид пухлини, який зустрічається всього 1% серед усіх злоякісних гінекологічних захворювань.

Мета. Проаналізувати результати лікування хворих на саркому матки II стадії.

Об'єкт і методи дослідження. Проведено аналіз результату лікування 24 хворих на саркому матки (СМ) рТ2N0M0, з 2010 року по 2023 року в умовах КНП «ПКОЦ ІФ ОР» та Національного інституту раку МОЗ України. Критеріями ефективності лікування були показники безрецидивної та загальної виживаності пацієнтів.

Основні результати. Серед пацієнтів із саркомою матки II стадії, вік становив від 40 до 73 років. Пік захворюваності припадав на вікову категорію 50–59 років – 8 (33,4 %) пацієнток. До істинно мезенхімальних злоякісних пухлин матки належать лейоміосаркома (ЛМС) – 18 пацієнток (75%), ендометріальна стромальна саркома (ЕСС) – 6 пацієнток (25%).

Усіх пацієнток було поділено на дві групи. Першу групу склали 6 хворих на СМ II стадії, які не отримували ад'ювантну терапію. Середній вік групи 1 становив $62,2 \pm 4,4$. Другу групу склали 18 хворих на СМ II стадії, які отримували ад'ювантне лікування. Середній вік даної групи пацієнтів хворих на СМ становив $56,4 \pm 2,1$.

Показники безрецидивної та загальної виживаності протягом 60 місяців спостереження значно вищі у II групі пацієнтів, хворі на СМ які отримували ад'ювантне лікування при захворюванні на саркому матки II стадії, у порівнянні з I групою спостереження.

Висновки. Пік захворюваності припадав на вікову категорію 50–59 років – 33,3 %, хворих на СМ I-II групи. Найпоширенішим гістологічним типом для I-II групи – ЛМС. За ступенем диференціації пухлини (G), для I та II групи переважає – ЛМС G2. У більшості хворих для I-II групи спостерігався необтяжений онкоанамнез. У 100% хворих I групи в анамнезі не хворіли на лейоміому матки, для II група хворих на ЛМ в анамнезі становила більшість – 55,6%. Вищі показники безрецидивної та загальної виживаності для хворих на саркому матки II стадії, які отримували ад'ювантне лікування – II група.

Ключові слова: саркома матки, саркома, лейоміосаркома, ендометріальна стромальна саркома матки, рак тіла матки, фактор ризику, ад'ювантна терапія, хімотерапія, хірургічне лікування, захворюваність, смертність, ступінь диференціації.

Вступ. Саркоми матки (СМ) є рідкісним новоутворенням високого ступеня злоякісності, що утворюються з компонентів гладкої мускулатури та сполучної тканини, на які припадає приблизно 1% усіх гінекологічних злоякісних новоутворень і приблизно 3-7% усіх злоякісних новоутворень матки [1, 2]. СМ характеризується агресивним клінічним перебігом захворювання та поганим прогнозом щодо виживаності жіночого населення, та незважаючи на різні підходи до радикального лікування, продовжує залишатися рідкісною пухлиною, що спричиняє ранній розвиток місцевих чи віддалених рецидивів [3].

Найчастіше виникнення СМ характерне для перименопаузального та менопаузального періоду. Пік захворюваності припадає на вікову категорію від 40-59 років, та становить (61.3%) [4].

Вивчаючи різні літературні джерела СМ часто виникають поблизу або безпосередньо всередині лейоміоми матки (ЛМ), трансформуючись в СМ [5].

Найчастішими гістологічними підтипами є лейоміосаркома (ЛМС), за якою йдуть стромальна саркома ендометрія (ЕСС) і недиференційована саркома

матки (НДС). Гістологічний тип надзвичайно впливає на прогноз і клінічну характеристику пухлини [6].

Для жінок хворих на лейоміосаркому матки деякі дослідники вважають розмір пухлини найважливішим прогностичним фактором; жінки з пухлинами більше 5,0 см у максимальному діаметрі мають поганий прогноз [7]. Однак у дослідженні групи гінекологічної онкології мітотичний індекс був єдиним фактором, який істотно пов'язувався з інтервалом без прогресування [8].

Стандартом для лікування СМ II стадії згідно даних NCCN Version 2. 2024р., являється гістеректомія з/без двобічної сальпінгофоректомії з подальшим спостереженням або +/- гормонотерапією, променевою терапією чи системною хімотерапією. Незважаючи на досягнення протягом останніх років в онкології, залишається проблема вибору ад'ювантного лікування для хворих на СМ II стадії, оскільки відсутні єдині рекомендації, а доступна література має суперечності [3].

Метою дослідження став аналіз ретроспективного порівняння ефективності ад'ювантного лікування та спостереження, серед хворих на саркому

матки II стадії та оцінки клініко-морфологічних характеристик пухлини.

Матеріали і методи. В основу нашого дослідження покладено клінічні спостереження в КНП «ПКОЦ ІФ ОР» та Національного інституту раку МОЗ України з 2010 року по 30 грудня 2023 року, за 24 пацієнтками із саркомою матки рТ2N0M0 (II стадії), які проходили лікування в вище наведених закладах за період з 2010 по 2023 рр.

Результати дослідження та їх обговорення.

Вік 24 пацієнток коливався від 40 до 73 років, медіана – 58,0 року, середній вік – $(57,83 \pm 4,03)$ року. Пік захворюваності припадав на вікову категорію 50–59 років – 8 (33,4 %) хворих. Розподіл захворюваності у віковій категорії 40–49 років – 6 пацієнток (25 %), для вікової категорії 50–59 років – 8 хворих на саркому матки (33,4%). У проміжку 60–69 років було 5 (20,8%) пацієнток, та 70 і більше років – 5 (20,8 %) пацієнток.

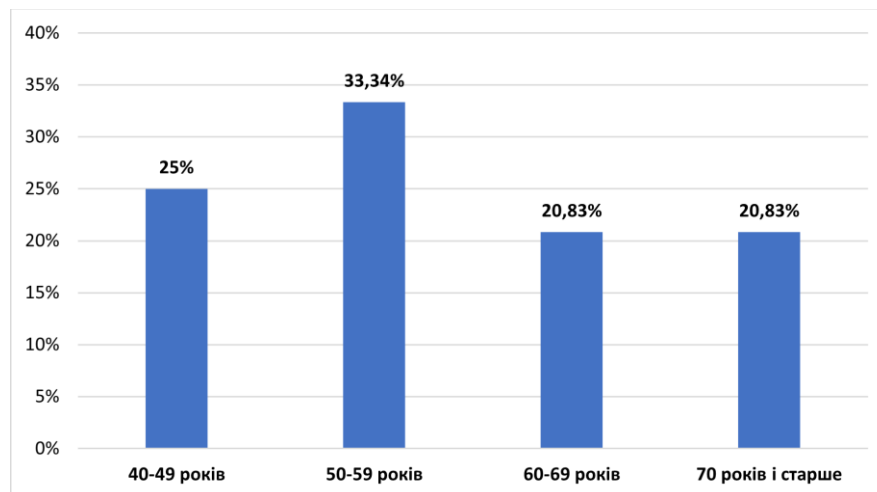


Рис.1. Розподіл хворих на саркому матки II стадії по віку.

При госпіталізації пацієнта в стаціонар ступінь поширюваності пухлини встановлювали на підставі лабораторних обстежень, що включали дані бімануального обстеження хворої, ультразвукової діагностики та комп'ютерної томографії органів грудної клітки, черевної порожнини і малого тазу, з контрастуванням. Остаточна стадія захворювання була визначена після хірургічного лікування.

До істинно мезенхімальних злоякісних пухлин матки належать лейоміосаркома (ЛМС) – 18 пацієнток (75 %), ендометріальна стромальна саркома (ЕСС) – 6 хворих (25%). Можна зробити висновки що за гістологічним типом у хворих на СМ II стадії, переважали хворі на ЛМС.

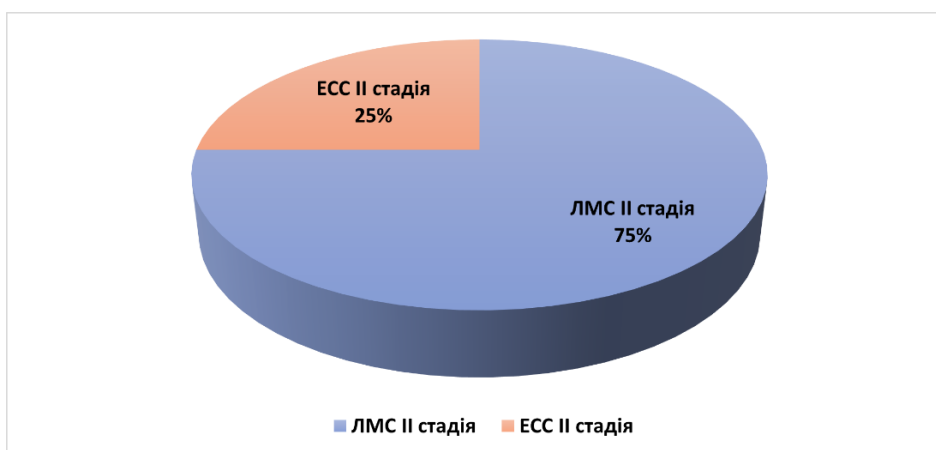


Рис.2. Розподіл хворих на саркому матки I стадії за гістологічним типом.

Критеріями ефективності лікування були показники безрецидивної виживаності пацієнтів протягом усього періоду спостереження та частота рецидивів і метастазування пухлини.

Період спостереження становив від 1,0 до 156,0 місяців. Всім відомий факт, що патогенез мезенхімальних злоякісних пухлин матки відрізняється. Тому і відрізняється між собою і клінічний перебіг захворювання, саме тому клінічну характеристику

хворих на саркому матки, ми надаватимемо відповідно до гістологічної структури пухлини.

Вік 18 пацієнток з ЛМС II стадії хворих на саркому матки коливався від 40 до 71 років, медіана – 58,5 років, середній вік – $57,94 \pm 4,55$ рр. Пік захворюваності припадав на вікову категорію 50–59 років – 6 (33,3 %) пацієнток. Вік 6 пацієнток з ЕСС II стадії хворих на саркому матки коливався від 44 до 73 років, медіана – 54,5 років, середній вік – $57,5 \pm 12,17$ рр.

Одинакова кількість хворих припадала на вікові категорії 40-49 років, 50-59 років, і 70 та старше.

В наше дослідження залучено 24 пацієнтки I стадії хворих на саркому матки. Усіх пацієнок було поділено на дві групи, в залежності від того чи отримували подальше лікування хворі після хірургічного втручання. Першу групу склали 6 хворих на СМ II стадії, які не отримували ад'ювантну терапію та почали лікування у термін з 2010 по 2023 рік включно (група 1). Ефективність лікування всіх пацієнок простежено ретроспективно.

Середній вік даної групи пацієнтів становив $62,2 \pm 4,4$. Вік даної групи пацієнок варіював від 46 до 71 років.

За гістологічним типом пухлини у даному дослідженні для I групи, лейоміосаркома (ЛМС) складає – 6 осіб (100%).

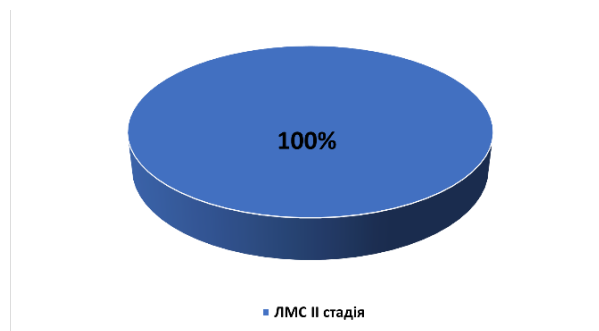


Рис.3. Розподіл за гістологічним типом хворих на СМ I групи.

Аналізуючи частоту гістологічної градації пухлини (G), отримали наступні результати: ЛМС (6 осіб) – G1 становлять 1 особа (16,7%), G2 – 3 осіб (50%), G3 – 2 особи (33,3%).

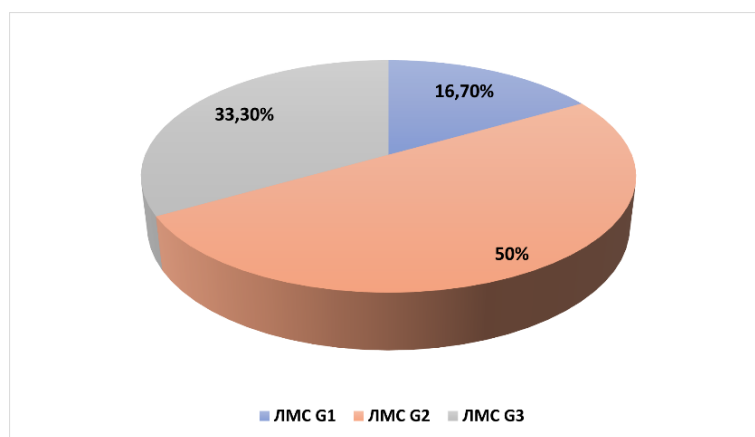


Рис.4. Розподіл за ступенем гістологічної градації для I групи пацієнтів

Абсолютну перевагу у даній групі склали хворі на ЛМС II стадії з ступенем диференціації пухлини – G2.

Проводячи аналіз анамнестичних даних, щодо їхнього онкоанамнезу, ваги, росту, гемоглобіну Hgb (до операції), наявності лейоміома тіла матки, отримали наступні результати.

Необтяжений онкоанамнез у 6 хворих, що склав абсолютну більшість, 100%.

Середня вага даної групи пацієнтів, становить $84,8 \text{ кг.} \pm 5,8$. Ріст $152,7 \text{ см.} \pm 10,5$. Більшість хворих даної групи мали надмірну масу тіла та ожиріння.

Середнє значення гемоглобіну до операції складало $106,8 \pm 7,6$. У більшості хворих діагностовано анемію легкого ступеня.

У жодної хворої в анамнезі небуло лейоміома тіла матки.

Другу групу склали 18 хворих на СМ II стадії, які отримували ад'ювантну терапію та почали лікування у термін з 2010 по 2023 рік включно (група 2). Ефективність лікування всіх пацієнок простежено ретроспективно.

Середній вік даної групи пацієнтів становив $56,4 \pm 2,1$. Вік даної групи пацієнок варіював від 40 до 73 років.

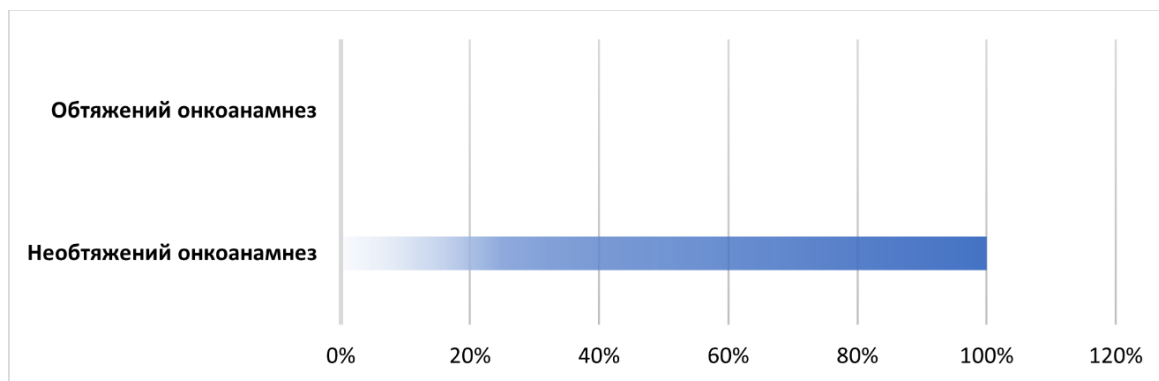


Рис.5. Розподіл хворих I групи, щодо обтяженості онкоанамнезу.

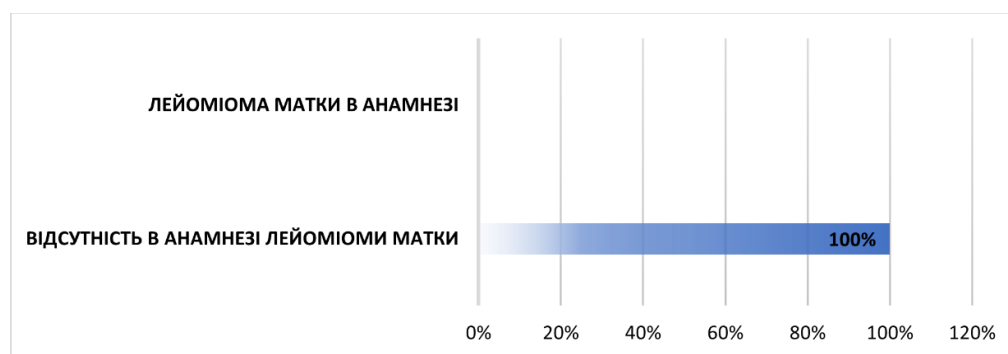


Рис.6. Розподіл хворих I групи, щодо наявності лейоміоми матки в анамнезі.

За гістологічним типом пухлини у даному дослідженні для II групи, лейоміосаркома (ЛМС) складає – 12 осіб (66,7%), а ендометріальна стромальна саркома (ЕСС), всього – 6 осіб (33,3%). Таким чином за гістологічним типом переважає ЛМС.

Аналізуючи частоту гістологічної градації пухлини (G), отримали наступні результати: ЛМС (12 осіб) – G1 становлять 2 особи (11,1%), G2 – 7 осіб (38,9%), G3 – 3 особи (16,7%). Для ЕСС (6 осіб), характерно наступне: G1 – 2 особи (11,1%), G2 – 1 особа (5,5%), G3 – 3 особи (16,7%).

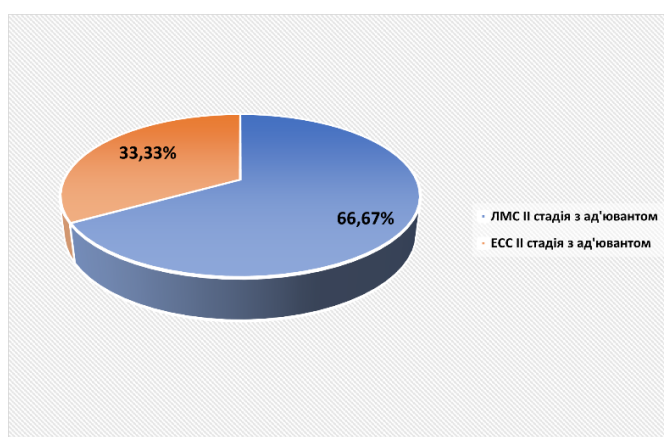


Рис.7. Розподіл за гістологічним типом хворих на СМ II групи.

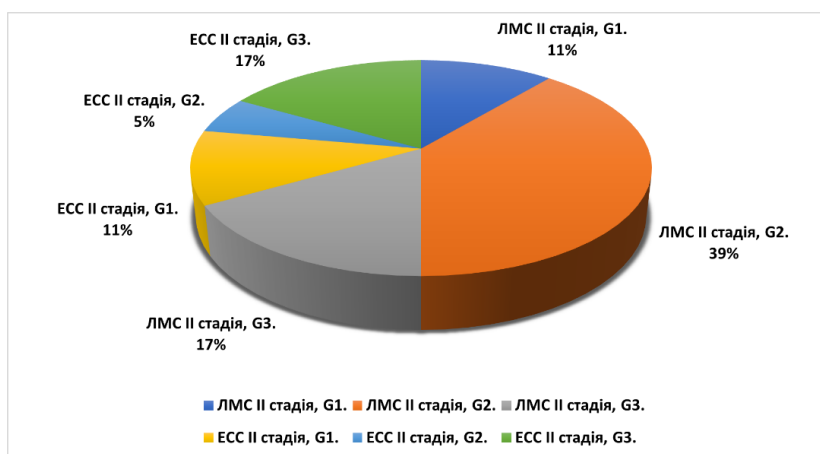


Рис.8. Розподіл за ступенем гістологічної градації для II групи пацієнтів.

Перевагу у даній групі склали хворі на ЛМС II стадії з ступенем диференціації пухлини – G2.

Проводячи аналіз анамнестичних даних, щодо їхнього онкоанамнезу, ваги, росту, гемоглобіну Hgb (до операції), наявності лейоміома тіла матки, отримали наступні результати.

У хворих другої групи, обтяжений онкоанамнез тільки у 2 з 18 хворих.

Необтяжений онкоанамнез у 16 хворих, що склав абсолютну більшість. Середня вага даної групи

пацієнтів, становить $81,0 \text{ кг.} \pm 4,3$. Ріст $150,2 \text{ см.} \pm 5,5$. Більшість хворих даної групи мали надмірну масу тіла та ожиріння.

Середнє значення гемоглобіну до операції склало $104,1 \pm 4,1$. У більшості хворих діагностовано анемію легкого ступеня.

У більшості хворих в анамнезі була лейоміома тіла матки, дані хворих становлять – 55,6%.

Ефективність лікування всіх пацієнток простежено ретроспективно.

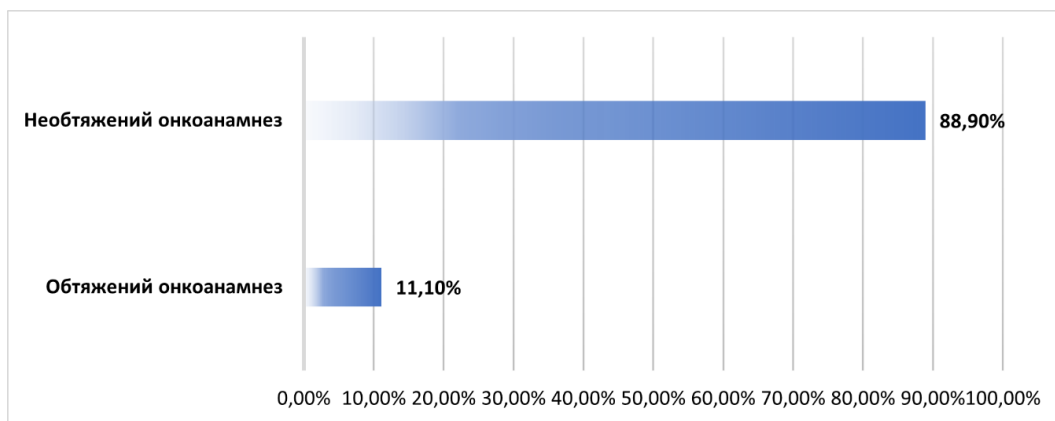


Рис.9. Розподіл хворих II групи, щодо обтяженості онкоанамнезу.

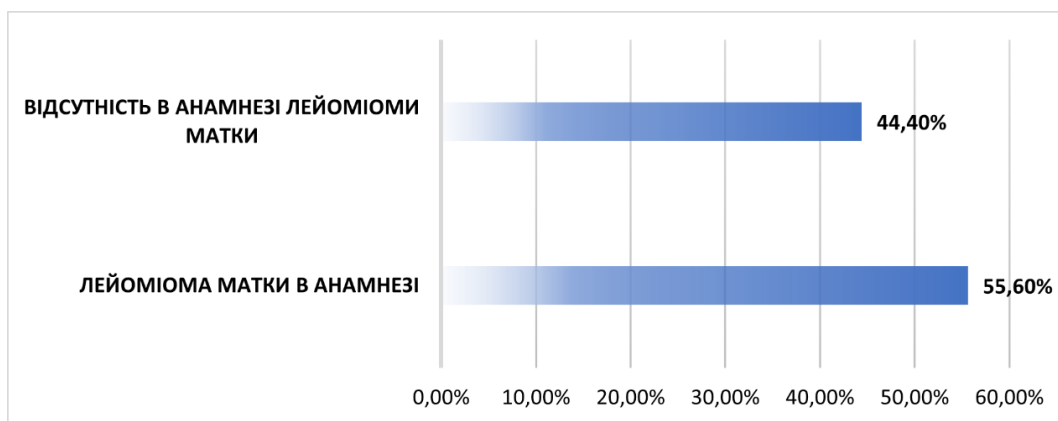


Рис.10. Розподіл хворих II групи, щодо наявності лейоміоми матки в анамнезі.

Таблиця 1

Аналіз безрецидивної виживаності для хворих I і II групи

Interval	Number	Cum.Prop	Std.Err.	Number	Cum.Prop	Std.Err.
		II ст. без ад'юванту			II ст. з ад'ювантом	
0 міс.	6	100,00 %	0,00	18	100,00 %	0,00
6 міс.	5	83,33 %	15,21	13	72,22 %	10,56
12 міс.	2	46,30 %	21,27	11	66,44 %	11,18
18 міс.	1	30,86 %	22,77	8	48,32 %	12,07
24 міс.	1	15,43 %	19,18	5	30,20 %	11,20
30 міс.	1	7,72 %	12,31	5	27,18 %	10,86
36 міс.	1	3,86 %	7,26	4	21,75 %	9,96
42 міс.	1	1,93 %	4,11	3	16,31 %	8,83
48 міс.				2	13,05 %	8,18
54 міс.				1	6,52 %	6,16
60 міс.						

Для першої групи, показник безрецидивної виживаності з інтервалом 6 міс., 5 хворих з 6 становив $83,3\% \pm 15,21$ проти 13 хворих з 18, становив $72,22\% \pm 10,56$ для другої групи, дані незначно відрізняються. Проте починаючи з 12 міс., показники безрецидивної виживаності значно вищі у II групі пацієнтів, які отримували ад'ювантне лікування при захворюванні на саркому матки II стадії, у порівнянні з I групою

спостереження. Починаючи з 18 міс., по 42 міс., спостереження у I групі пацієнтів, залишилась тільки 1 хвора, а з 48 міс., жодної хворої у I групі спостереження.

Вищенаведені дані безрецидивної виживаності зображені у діаграмі при порівнянні I групи (II стадія без ад'юванту), та II групи (II стадія з ад'ювантом), спостереження тривалістю 60 місяців.

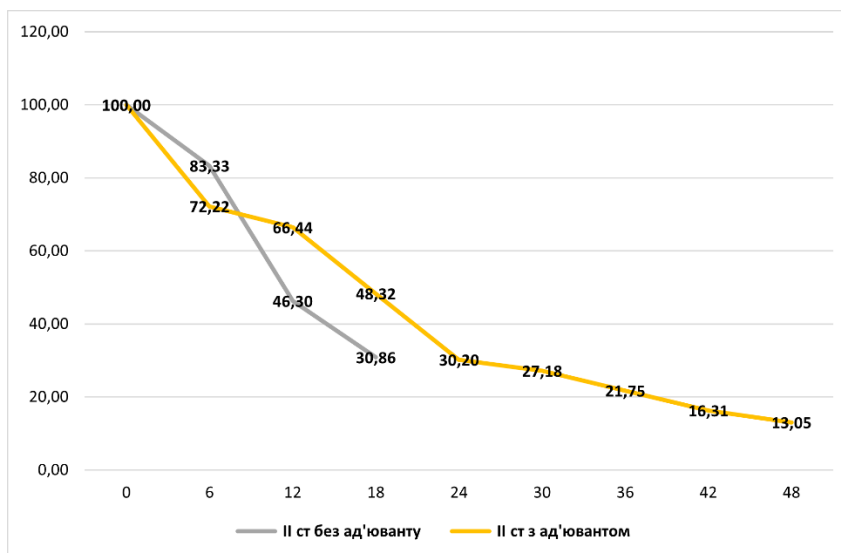


Рис.11. Безрецидивна виживаність I-II групи.

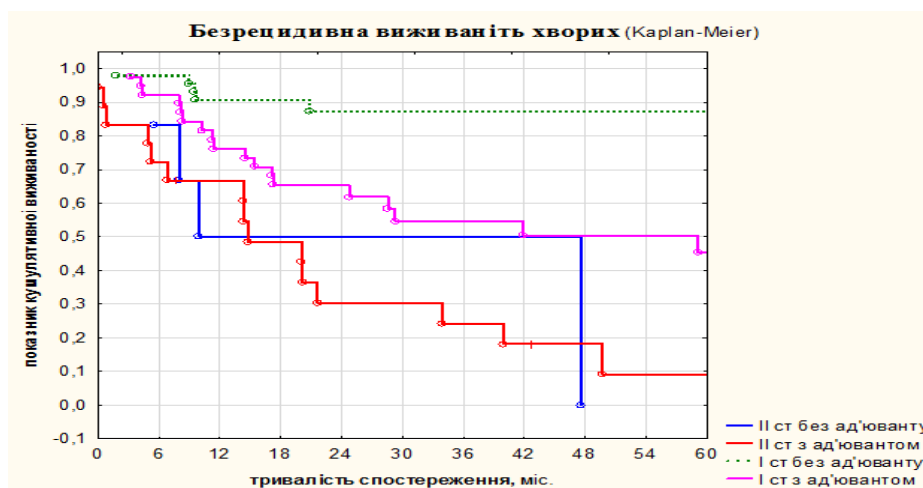


Рис.12. Безрецидивна виживаність I-II групи (Kaplan-Meier).

Таблиця 2

Аналіз загальної виживаності для хворих I і II групи

Interval	Number	Cum.Prop	Std.Err.	Number		
				II ст без ад'юванту		II ст з ад'ювантом
0 міс.	6	100,00%	0,00	18	100,00%	0,00
6 міс.	6	91,67%	11,28	17	94,44%	5,40
12 міс.	3	58,33%	20,13	14	83,00%	8,95
18 міс.	2	46,67%	21,84	14	80,03%	9,56
24 міс.	2	35,00%	21,74	11	68,18%	11,23
30 міс.	2	26,25%	19,51	10	64,93%	11,60
36 міс.	1	13,13%	13,46	6	44,43%	12,60
42 міс.				6	40,72%	12,59
48 міс.				5	37,02%	12,49
54 міс.				5	33,32%	12,29
60 міс.				3	25,91%	11,58

Показники загальної виживаності протягом 60 місяців спостереження вищі у II групі пацієнтів, які отримували ад'ювантне лікування при захворюванні на саркому матки II стадії, у порівнянні з I групою хворих.

Вищенаведені дані загальної виживаності зображені у діаграмі при порівнянні I групи (II стадія без ад'юванту), та II групи (II стадія з ад'ювантом), спостереження тривалістю 60 місяців.

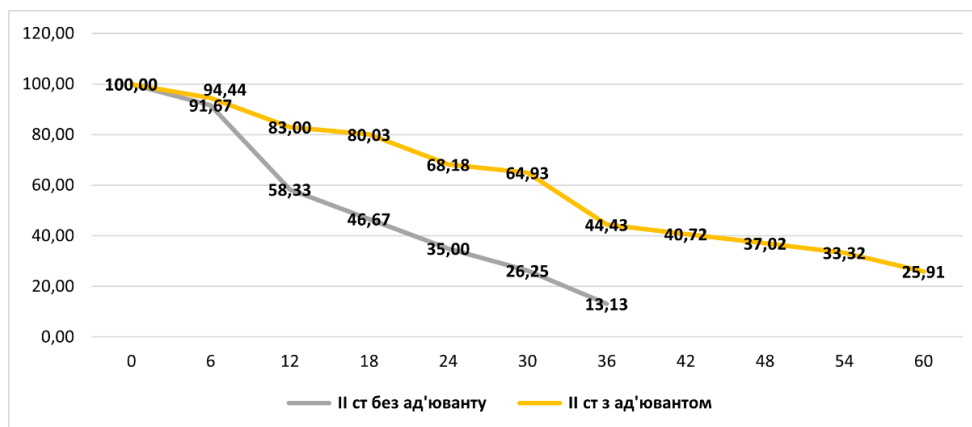


Рис.13. Загальна виживаність I-II групи.

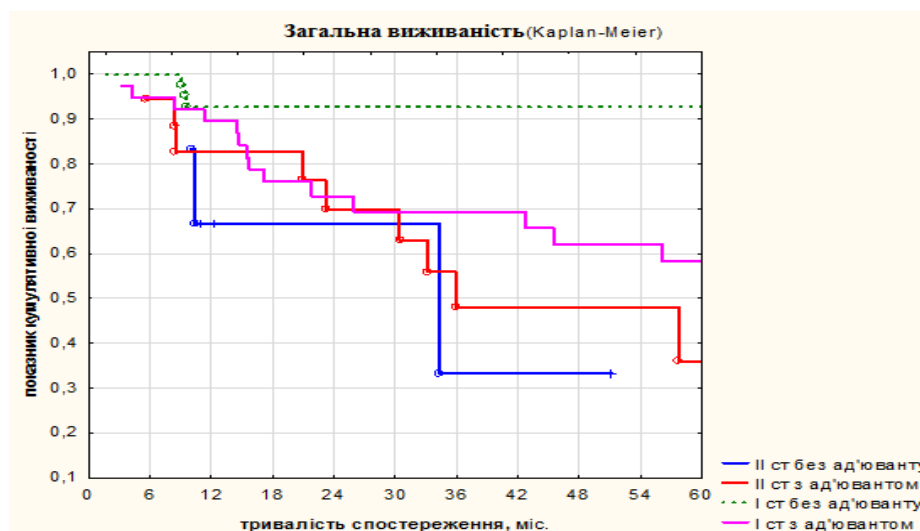


Рис.14. Загальна виживаність I-II групи (Kaplan-Meier).

Висновки. Пік захворюваності припадав на вікову категорію 50–59 років – 33,4 %, хворих на СМ II стадії I-II групи. Найпоширенішим гістологічним типом для I-II групи – ЛМС. За ступенем диференціації пухлини (G), для I і II групи переважає – ЛМС G2. У більшості хворих для I-II групи спостерігався необтяжений онкоанамнез. Вищі показники безрецидивної та загальної виживаності для хворих на саркому матки II стадії, які отримували ад'ювантне лікування – II група. Оскільки відсутні єдині рекомендації, щодо вибору ад'ювантної терапії для хворих на СМ II стадії, дана проблематика залишається актуальною.

Перспективи подальших досліджень полягають у пошуку факторів ризику і прогнозу та створення єдиного алгоритму для вибору ад'ювантної терапії хворим на саркому СМ II стадії.

References.

1. Seagle BL, Sobelck-Rausch J, Strohl AE, et al. Prognosis and treatment of uterine leiomyosarcoma: A National Cancer Database study. *Gynecol Oncol.* 2017;145(1):61-70. doi:10.1016/j.ygyno.2017.02.012
2. Hosh M, Antar S, Nazzal A, et al. Uterine Sarcoma: Analysis of 13,089 Cases Based on Surveillance, Epidemiology, and End Results Database. *Int J Gynecol Cancer.* 2016;26(6):1098-1104. doi:10.1097/IGC.0000000000000720.
3. Davydyuk SS, Kryzhanivska AY. Zakhvoryuvanist na sarkomu matky v Ivano-Frankivskiy oblasti. *Art of medicine.* 2022;4(24):33.
4. Suhin V.S. Principles and justification of individualization of antitumor therapy for uterine sarcoma. Abstract of the dissertation for obtaining the scientific degree of Doctor of Medical Sciences. Kharkiv.2018:40.
5. Parker WH. Etiology, symptomatology, and diagnosis of uterine myomas. *Fertil Steril.* 2007; 87:725-736.
6. Pérez-Fidalgo JA, Ortega E, Ponce J, et al. Uterine sarcomas: clinical practice guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up, by Spanish group for research on sarcomas (GEIS). *Ther Adv Med Oncol.* 2023;15:17588359231157645. Published 2023 Mar 28. doi:10.1177/17588359231157645.
7. Evans HL, Chawla SP, Simpson C, Finn KP. Smooth muscle neoplasms of the uterus other than ordinary leiomyoma. A study of 46 cases, with emphasis on diagnostic criteria and prognostic factors. *Cancer.* 1988;62(10):2239-2247. doi:10.1002/1097-0142(19881115)62:10<2239::aid-cnrcr2820621028>3.0.co;2-y.
8. Major FJ, Blessing JA, Silverberg SG, et al. Prognostic factors in early-stage uterine sarcoma. A Gynecologic Oncology Group study. *Cancer.* 1993;71(4 Suppl):1702-1709. doi:10.1002/cnrcr.2820710440.

UDC 616-08+616-006.6+618.14

**RESULTS OF TREATMENT OF PATIENTS WITH
STAGE II UTERINE SARCOMA**

S.S. Davydiuk, A.Y. Kryzhanivska

*Ivano-Frankivsk National Medical University,
Department of Oncology, Ivano-Frankivsk, Ukraine,
ORCID ID: 0000-0002-2562-5029,
e-mail: snizhana516@gmail.com;
ORCID ID: 0000-0001-7720-7374,
e-mail: anna.nivska@gmail.com*

Abstract. Uterine sarcoma (US) is a rare tumour type that occurs in only 1% of all gynecological malignancies and from 3 to 7% of all malignant tumours of the uterine body. US is characterized by an aggressive clinical course of the disease and a poor prognosis for the survival of the female population.

Objective. To analyse the results of treatment of patients with stage II uterine sarcoma.

Object and methods of the study. The results of treatment of 24 women with stage II p (T2N0M0) uterine sarcoma who underwent surgery from 2010 to 2023 at the Municipal non-profit enterprise “Precarpathian Clinical Oncology Centre of Ivano-Frankivsk Regional Council” and the National Cancer Institute of the Ministry of Health of Ukraine were analysed. The criteria for the effectiveness of treatment were the rates of recurrence-free and overall survival of patients.

Main results. The average age of the analysed patients: among patients with stage II p (T2N0M0) uterine sarcoma, the age ranged from 40 to 73 years. The peak incidence was in the age group of 50-59 years – 8 (33.4%) patients. True mesenchymal malignant tumours of the uterus included leiomyosarcoma (LMS) – 18 patients (75%), and endometrial stromal sarcoma (ESS) – 6 patients (25%).

All patients were divided into two groups, depending on whether they received further treatment after surgery. Group 1 consisted of 6 patients with stage II uterine sarcoma who did not receive adjuvant therapy and started treatment between 2010 and 2023 inclusively. The treatment efficacy of all patients was retrospectively

monitored. The average age of group 1 was 62.2 ± 4.4 . 6 patients (100%) in group 1 had leiomyosarcoma (LMS). In this group, 100% of patients had an uncomplicated oncological history. No one in this group had the history of uterine leiomyoma.

Group 2 consisted of 18 patients with stage II uterine sarcoma who did not receive adjuvant treatment. The average age in this group of patients was 56.4 ± 2.1 . The age in this group of patients ranged from 40 to 73 years. According to the histological type of tumour, in group 2, leiomyosarcoma (LMS) was in 12 patients (66.7%), and endometrial stromal sarcoma (ESS) was only in 6 patients (33.4%). Most of the patients of this group had an uncomplicated oncological history and uterine leiomyoma.

The rates of recurrence-free survival during 60 months of follow-up are significantly higher in group 1 of patients who did not receive adjuvant treatment for stage II uterine sarcoma compared to group 2.

The overall survival rates during 60 months of follow-up are higher in group 1 of patients who did not receive adjuvant treatment for stage I uterine sarcoma compared to group 2 of patients.

Conclusions. The peak incidence was in the age group of 50-59 years (33.3%) – patients with US in groups 1 and 2. The most common histological type for two groups was LMS. According to the degree of tumour differentiation (G), for groups 1 and 2 LMS G2 prevails. The majority of patients in both groups had an uncomplicated oncological history. Nobody in group 1 had the history of uterine leiomyoma; in group 2, the majority of patients had a history of LM – 55.6%. Patients in group 2 with stage II uterine sarcoma who received adjuvant treatment had higher rates of recurrence-free and overall survival. Despite the achievements in oncology in recent years, the problem of choosing adjuvant treatment for patients with SM stage II remains, as there are no uniform recommendations, and the available literature is contradictory.

Keywords: uterine sarcoma, sarcoma, leiomyosarcoma, endometrial stromal sarcoma of the uterus, cancer of the body of the uterus, risk factor, adjuvant therapy, chemotherapy, surgical treatment, morbidity, mortality, degree of differentiation.

Стаття надійшла в редакцію 27.04.2024 р.

Стаття прийнята до друку 14.06.2024 р.

DOI: 10.21802/artm.2024.2.30.39

УДК 616-006.04-06:616.379-008.64-07-08

ЦИНК ЯК ФАКТОР ПРОГНОЗУ ПЕРЕБІГУ РАКУ ЯЄЧНИКА III-IV СТАДІЇ

І.Т. Дрін^{1,2}, О.В. Кисилиця¹, С.В. Костелей¹, А.Б. Мойсеєнко¹, Р.А. Грицик¹, А.Є. Крижанівська^{1,2}

¹Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра онкології,
м. Івано-Франківськ, Україна

²Комунальне некомерційне підприємство «Прикарпатський клінічний онкологічний центр
Івано-Франківської обласної ради»

ORCID ID: 0000-0002-9311-7341 email: drin3050@gmail.com

ORCID ID: 0009-0001-9477-1222 email: kysylytsya19@gmail.com

ORCID ID: 0009-0003-8459-7958 email: kosteley2000@icloud.com

ORCID ID: 0009-0000-2609-8446 email: 200200mab@gmail.com

ORCID ID: 0000-0003-3592-2606, email: grytskyk95@gmail.com

ORCID ID: 0000-0001-7720-7374, email: anna.nivska@gmail.com

Резюме. Рак яєчників (РЯ) – одна з провідних причин смертності від раку серед жінок. Цинк є мікроелементом, який відіграє життєвоважливу роль у зростанні, диференціації та апоптозі клітин. Крім того, він необхідний для більш ніж 300 ферментів і майже 2000 факторів транскрипції і пов'язаний із багатьма захворюваннями людини через роль у нейтралізації вільних радикалів і антиоксидантних властивостей. Додатки цинку використовують для профілактики раку. У вказаній статті варто розглянути вміст цинку в крові як прогностичний фактор перебігу раку яєчника.

Мета дослідження. Визначити рівень цинку в хворих на рак яєчника в різні періоди лікування.

Матеріали і методи. Проведено аналіз результатів лікування пацієнток на епітеліальний РЯ III-IV стадії (2023-2024 роки). В основу проспективного етапу дослідження покладено результати спостереження за хворими на епітеліальний РЯ III-IV стадії (16 пацієнток) і 5 пацієнток із доброякісним процесом, котрим проведено лікування в комунальному некомерційному підприємстві «Прикарпатський клінічний онкологічний центр Івано-Франківської обласної ради» за 2023 – 2024 рр.

Результати. Дослідження показало зниження рівня цинку в крові пацієнток із злоякісним захворюванням яєчника порівняно з контрольною групою. Середнє значення вмісту цинку в крові хворих на рак яєчника III-IV стадій становило $68,35 \pm 15,12$ мкг/дл, що є нижчим за показник у контрольній групі, де рівень цинку склав $70,12 \pm 38,37$ мкг/дл. Проте в пацієнток із доброякісними новоутвореннями яєчника рівень цинку в крові також був нижчим від рівня норми.

Висновки. Зниження рівня цинку може вказувати на важливу роль цього мікроелемента в розвитку та прогресуванні злоякісних новоутворень яєчника.

Таким чином, результати згаданого дослідження свідчать про те, що рівень цинку в крові залишатиметься потенційним прогностичним маркером перебігу раку яєчника, але необхідні подальші дослідження для визначення оптимальних методів корекції дефіциту цинку та розробки ефективних стратегій використання вищезазначеного мікроелемента в комплексному лікуванні пацієнток із раком яєчника.

Ключові слова: рак яєчника, фактори ризику, діагностика цинку в крові, важкі метали, доброякісні новоутворення яєчника, кров, атомно-адсорбційна спектроскопія.

Вступ. Рак яєчників – одна з провідних причин смертності від раку серед жінок.

Злоякісні пухлини яєчника залишаються актуальною проблемою в онкології. РЯ знаходиться у першій десятці за поширеністю та в першій п'ятірці за летальністю. IARC вказує, що в 2022 році було вперше діагностовано 295414 випадків злоякісних пухлин яєчників і зареєстровано 184799 смертей від цього захворювання. [1]

Згідно з даними Національного канцер-реєстру, в Україні за 2022 рік вперше виявлено 3172 випадків захворювання РЯ. На першу стадію припадало 20,4 %, II – 7,8 %, III – 43,4 %, IV – 20,4 %, не простадійовані – 6,8 %. Не прожили один рік від дати встановлення діагнозу 21,2 %. Отже, і діагностика, і результати лікування залишаються незадовільними. [1]

Висока смертність від РЯ пов'язана переважно із тим, що не відома етіологія вказаного

захворювання та проблема діагностики залишаються однією з найважливіх у сучасній онкології. Це пояснюють агресивними біологічними якостями злоякісних пухлин яєчника, практично безсимптомним перебігом на початкових стадіях розвитку, здатністю до частого рецидивування, швидкого й обширного метастазування. Такий перебіг хвороби підтверджує прогресування раку яєчника переважно через дисемінацію по очеревині, в результаті чого в більшості пацієнток недугу діагностують на пізніх стадіях. Прогноз хвороби залежить від стадії захворювання, ступеня диференціації пухлини, безрецидивного періоду, розмірів залишкової пухлини після хірургічного лікування. Так, беручи до уваги вищезазначені фактори, вважаємо: це захворювання є цікавим для науковців у плані пошуку нових факторів прогнозу перебігу хвороби та спроби впливу на них [1].

Обґрунтування дослідження. Серед відомих причин виникнення раку яєчника можна викремити наявність мутації в генах BRCA1 та BRCA2, ожиріння, вік, генетичний фактор, синдром Лінча, безпліддя та замісну гормональну терапію в менопаузі, полікістоз яєчників. Необхідно зацентувати на впливі навколишнього середовища як факторі виникнення ракових захворювань у цілому, особливо важких металів. Проведено дослідження про вплив останніх (важких металів) на ризик виникнення раку молочної залози, ендометрію, щитоподібної залози, шлунка, яєчників і колоректального раку. Людина стикається з багатьма канцерогенними речовинами, концентрація яких різко зростає в повітрі під час вибухів і руйнування будівель. До них належать дим, пісок, пил, дрібні тверді частинки й азбест. Це все канцерогени класу 1А за IARC. [2-5]

Щодня в Україні утворюються тисячі тон небезпечних відходів від знесених будівель, які містять азбест. Це підвищує ризик багатьох онкологічних захворювань, передовсім раку яєчників. Канцерогенність азбесту для легень, гортані, плеври, перикарду й очеревини, особливо акцентуючи на вагінальній оболонці яєчника, було чітко встановлено МАІР.

Волокна азбесту вдихаються з повітрям. Мукоциліарний кліренс транспортує депоновані волокна лімфогенним і гематогенним шляхом у грудну та черевну серозні порожнини [6].

У 2017 році рак яєчників, спричинений впливом азбесту, був визнаний першим гінекологічним професійним захворюванням. Заборони на використання азбесту були прийняті більш ніж у 50 країнах світу. У дев'яти з десяти найбільш густонаселених держав азбест і досі не заборонено. [7,8]

Цинк є мікроелементом, який відіграє життєвоважливу роль у зростанні, диференціації та апоптозі клітин. Також він необхідний для більш ніж 300 ферментів і майже 2000 факторів транскрипції і пов'язаний із багатьма захворюваннями людини через роль у нейтралізації вільних радикалів і антиоксидантних властивостей. Додатки цинку використовуються для профілактики раку. Показано, що цинк пригнічує проліферацію клітин плоскоклітинного раку стравоходу. Однак дієтична добавка цинку, крім того, постає потужним фактором ризику, оскільки активує транспортер цинку при ракові молочної залози й раку простати. Цинк сприяє ЕМТ при колоректальному раку та раку легень, що свідчить про його онкогенну роль в обох типах раку. Всі ці дослідження показали: цинк відіграє різні ролі залежно від типу раку. Однак його вплив при ракові яєчників не було добре досліджено [2-5].

Додатки цинку в поєднанні з хіміо- та променевою терапіями зменшили місцевий рецидив пухлини та покращили загальну виживаність пацієнтів із поширеним раком носоглотки.

Мета дослідження. Визначити рівень цинку у хворих на рак яєчника в різні періоди лікування.

Матеріали і методи. Проведено аналіз результатів лікування хворих на епітеліальний РЯ III-IV стадії (2023-2024 роки). В основу проспективного етапу дослідження покладено результати спостереження за пацієнтами на епітеліальний РЯ III-IV стадії (16 пацієток) та 5 пацієток із доброякісним процесом, яким проведено лікування в комунальному

некомерційному підприємстві «Прикарпатський клінічний онкологічний центр Івано-Франківської обласної ради» за 2023 – 2024 рр.

Аналізу та вивченню підлягали показники вмісту важких металів, а саме цинку в крові пацієток, хворих на РЯ.

Метод вимірювання проводився на розпленні розчину мінералізату в повітряно-ацетиленовому полум'ї з подальшим вимірюванням резонансного поглинання атомів досліджуваних металів, що визначається за допомогою атомно-адсорбційного спектрофотометру С-115 ПК. Норма рівня цинку в лабораторії становить 80-120 мкг/дл.

Результати дослідження. В основу дослідження покладено результати спостереження за 16 хворими на РЯ III-IV стадій – група дослідження (рис. 1). У структурі досліджуваної групи 9 осіб (56,25%) з III стадією РЯ, 7 пацієток (43,75%) – IV стадією.

Контрольна група налічувала 5 осіб, у яких не виявлено злоякісного новоутворення будь-якої локалізації (II група дослідження).

Вік пацієнтів групи дослідження становить $64,81 \pm 1,91$ р., вік групи порівняння становить $51,2 \pm 21,37$ р (рис. 2).



Рис. 1. Розподіл хворих за групами.

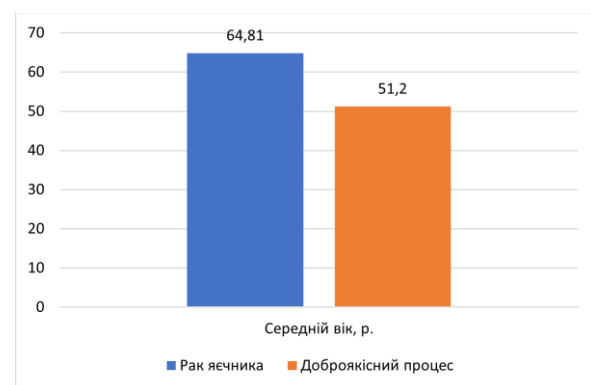


Рис. 2. Середні значення віку хворих у групах.

Для дослідної групи середнє значення вмісту цинку в крові нижче, ніж аналогічне в контрольній $68,35 \pm 15,12$ мкг/дл для основної групи, для групи контролю $70,12 \pm 38,37$ мкг/дл відповідно (рис. 3).

Пацієтки групи дослідження отримували спеціалізоване лікування в 2019 – 2024 рр.: 8 пацієток лікування в об'ємі первинної та інтервальної циторедукції, ще 8-ом було виконано вторинне циторедуктивне втручання чи курс ПХТ із приводу продовження захворювання (рис. 4).

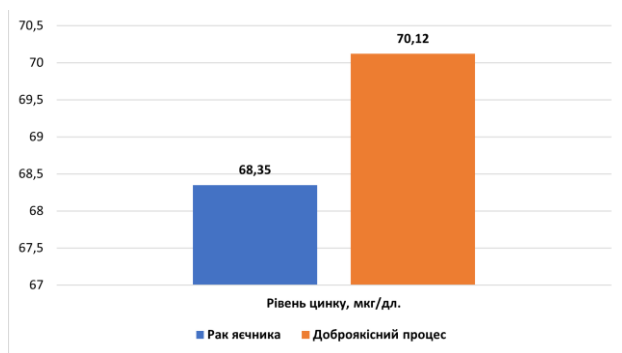


Рис. 3. Рівень цинку в крові в досліджуваних групах.

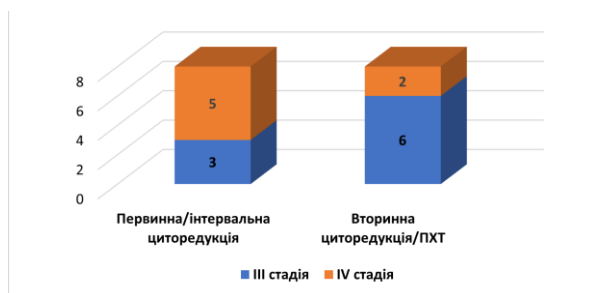


Рис. 4. Види хірургічних втручань.

Висновки. Дослідження показало зниження рівня цинку в крові пацієнок із злоякісним захворюванням яєчника порівняно з контрольною групою. Середнє значення вмісту цинку в крові хворих на рак яєчника III-IV стадій становило $68,35 \pm 15,12$ мкг/дл, що є нижчим за показник у контрольній групі, де рівень цинку склав $70,12 \pm 38,37$ мкг/дл. Проте в пацієнок із доброякісними новоутвореннями яєчника рівень цинку в крові також є нижчим від рівня норми.

Перспективи подальших досліджень. Зниження рівня цинку може вказувати на важливу роль цього мікроелемента в розвитку та прогресуванні злоякісних новоутворень яєчника. Цинк, як відомо, відіграє критичну роль у процесах росту, диференціації та апоптозу клітин, а також у нейтралізації вільних радикалів та антиоксидантному захисті. Його дефіцит може призводити до порушень цих процесів, що сприяє онкогенезу.

Таким чином, результати вищевказаного дослідження свідчать: рівень цинку в крові може бути потенційним прогностичним маркером перебігу раку яєчника, але необхідні подальші дослідження для визначення оптимальних методів корекції дефіциту цинку та розробки ефективних стратегій використання його (цинку) в комплексному лікуванні пацієнок із раком яєчника.

References.

1. Svintsitsky VS, Romanenko OV. Vykorystannya biomolekulyarnykh markeriv dlya predykativnoyi otsinky individualnoho prohnozu vyzyvanosti khvorykh na seroznyy rak yayechnyka. *Onkologiya*. 2013;15(1):37-9.
2. Drin IT, Kryzhanivska AYE, Tatoryn BB, Tatoryn LV. Vyzhyvanist khvorykh na rak yayechnyka II stadiy. Faktory prohnozu. *Visnyk problem biolohiyi i medytsyny*. 2021;4(162):115-9. <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2021-4-162-115-119>

3. Drin IT. Vyzhyvanist khvorykh na rak yayechnyka III stadiy. *Art of medicine*. 2022; 23(3):40-7. <https://doi.org/10.21802/artm.2022.3.23.40>
4. Drin IT. Akumulyatsiya vazhkykh metaliv u krovi khvorykh na rak yayechnyka. *Visnyk problem biolohiyi i medytsyny*. 2023;3(170):203-9. <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2023-3-170-203-209>
5. Drin IT, Kryzhanivska AYE. Korelyatsiya vmistu vazhkykh metaliv u krovi patsiyentiv na rak yayechnyka z mistsem prozhyvannya. *Arkhiv klinichnoyi medytsyny*. 2023;1(29):4-8. <https://doi.org/10.21802/acm.2023.1.14>
6. Bristow RE, Chang J, Ziogas A, Campos B, Chavez LR, Anton-Culver H. Impact of National Cancer Institute Comprehensive Cancer Centers on ovarian cancer-treatment and survival. *J Am Coll Surg*. 2015;220:940-50. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2015.01.056>
7. Bristow RE, Hodeib M, Smith A, Chan DW, Zhang Z, Fung ET et al. Impact of a multivariate index assay on referral patterns for surgical management of an adnexal mass. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;209:581-8. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2013.08.009>
8. Bristow RE, Smith A, Zhang Z, Daniel WC, Crutcher G, Fung ET, et al. Ovarian malignancy risk stratification of the adnexal mass using a multivariate index assay. *Gynecol Oncol*. 2013;128:252-9. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2012.11.022>

UDC 616-006.04-06:616.379-008.64-07-08

ZINC AS A PROGNOSTIC FACTOR IN STAGE III-IV OVARIAN CANCER

I.T. Drin^{1,2}, O.V. Kyslytsya¹, S.V. Kosteley¹, A.B. Moiseenko¹, R.A. Hrytsyk¹, A.Ye. Kryzhanivska^{1,2}

¹ Ivano-Frankivsk National Medical University, Department of Oncology, Ivano-Frankivsk, Ukraine

² Communal Non-Profit Enterprise "Prykarpatian Clinical Oncology Center of the Ivano-Frankivsk Regional Council"

ORCID ID: 0000-0002-9311-7341,
email: drin3050@gmail.com

ORCID ID: 0009-0001-9477-1222,
email: kyslytsya19@gmail.com

ORCID ID: 0009-0003-8459-7958,
email: kosteley2000@icloud.com

ORCID ID: 0009-0000-2609-8446,
email: 200200mab@gmail.com

ORCID ID: 0000-0003-3592-2606,
email: grytsyk95@gmail.com

ORCID ID: 0000-0001-7720-7374,
email: anna.nivska@gmail.com

Abstract. Ovarian cancer is one of the leading causes of cancer mortality among women. Zinc is a trace element that plays a vital role in cell growth, differentiation, and apoptosis. Zinc is essential for more than 300 enzymes and nearly 2000 transcription factors, and it is associated with many human diseases due to its role in neutralizing free radicals and its antioxidant properties. Zinc supplements are used for cancer prevention. The role of zinc in ovarian cancer has not been well studied. The high

mortality rate from ovarian cancer is primarily due to the unknown etiology of this disease and the diagnostic challenge it presents, which remains one of the most difficult issues in modern oncology. This is explained by the aggressive biological characteristics of malignant ovarian tumors, their virtually asymptomatic course at the early stages of development, their tendency to frequent recurrence, and rapid and extensive metastasis. This disease progression is mainly due to the dissemination of ovarian cancer across the peritoneum, resulting in most patients being diagnosed at advanced stages. The prognosis depends on the stage of the disease, the degree of tumor differentiation, the length of the relapse-free period, and the size of the residual tumor after surgical treatment.

Objective of the study. To determine the level of zinc in patients with ovarian cancer at different stages of treatment.

Materials and Methods. An analysis was conducted on the treatment results of patients with stage III-IV epithelial ovarian cancer (2023-2024). The prospective phase of the study was based on the results of observations of patients with stage III-IV epithelial ovarian cancer (16 patients) and 5 patients with a benign process, treated at the communal non-profit enterprise "Prykarpattian Clinical Oncology Center of the Ivano-Frankivsk Regional Council" in 2023-2024. The analysis and study focused on the indicators of heavy metal content, specifically zinc in the blood of ovarian cancer patients. The measurement method involved spraying a mineralizate solution in an air-acetylene flame followed by measuring the resonance

absorption of the atoms of the studied metals using a C-115 PC atomic absorption spectrophotometer. The normal zinc level in the laboratory is 80-120 $\mu\text{g/dL}$.

Results. The study showed a decrease in blood zinc levels in patients with malignant ovarian disease compared to the control group. The average zinc content in the blood of patients with stage III-IV ovarian cancer was $68.35 \pm 15.12 \mu\text{g/dL}$, which is lower than the control group, where the zinc level was $70.12 \pm 38.37 \mu\text{g/dL}$. However, in patients with benign ovarian tumors, the blood zinc level was also below the normal range.

Conclusions. The decrease in zinc levels may indicate the important role of this trace element in the development and progression of malignant ovarian tumors. Zinc is known to play a critical role in cell growth, differentiation, and apoptosis processes, as well as in neutralizing free radicals and providing antioxidant protection. Its deficiency can lead to disruptions in these processes, contributing to oncogenesis. Thus, the results of this study suggest that blood zinc levels may be a potential prognostic marker for the course of ovarian cancer, but further research is needed to determine optimal methods for correcting zinc deficiency and developing effective strategies for using zinc in the comprehensive treatment of patients with ovarian cancer.

Keywords: ovarian cancer, risk factors, blood zinc diagnostics, heavy metals, benign ovarian neoplasms, blood, atomic absorption spectrophotometry.

Стаття надійшла в редакцію 03.06.2024 р.

Стаття прийнята до друку 14.06.2024 р.

DOI: 10.21802/artm.2024.2.30.43
УДК 616-006.04-06:616.379-008.64-07-08

АНАЛІЗ ФАКТОРІВ РИЗИКУ В ПАЦІЄНТОК НА РАК ТІЛА МАТКИ

І.Б. Дяків^{1,2}, А.С. Крижанівська^{1,2}, І.В. Витриховська¹, О.П. Закала²

¹Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра онкології,
м. Івано-Франківськ, Україна

²КНП “Прикарпатський клінічний онкологічний центр” ІФОР

ORCID ID: 0000-0002-3173-7529, e-mail: idiakiv@ifnmu.edu.ua

ORCID ID: 0000-0001-7720-7374, e-mail: akryzhanivska@ifnmu.edu.ua

ORCID ID: 0009-0005-3001-5419, e-mail: vyshynska_ir@ifnmu.edu.ua

ORCID ID: 0009-0009-7073-4433, e-mail: oksanazk07@ukr.net

Резюме. Рак тіла матки (РТМ) посідає перше місце в структурі онкогінекологічних захворювань. У 2023 році лідерами РТМ були Америка та Західна Європа – 67,4 та 23,1 на 100 тис. жінок відповідно. За підрахунками, в кожній 36-ї жінки буде діагностовано РТМ упродовж життя. Приріст вказаної недуги щороку росте. РТМ – хвороба урбанізації. Окрім того, найчастішими супутніми захворюваннями постають ендокринологічні патології. До них належать цукровий діабет II типу (ЦД II типу), вузловий зоб і метаболічний синдром. На сьогодні еволюція в лікуванні РТМ полягає в сегментації хворих відповідно до гістології, молекулярного та рецепторного статусу пухлини. Так, пухлини з позитивними рецепторами до естрогену та прогестерону є менш агресивними та більш сприятливими для лікування. Ретроспективно проведено дослідження 171 пацієнтки, хворих на РТМ, I-IVB стадії, які отримали комплексне лікування в Прикарпатському клінічному онкологічному центрі Івано-Франківської обласної ради протягом 2023 року. Переважали хворі з ожирінням, трьома й більше вагітностями в анамнезі. Окремо виділено репрезентативну вибірку жінок, котрим проводили імуногістохімічне дослідження на визначення рецепторів до естрогену та прогестерону, а також мікросателітну нестабільність задля оцінки факторів ризику для кожного молекулярного типу. У результаті проведеного аналізу встановлено, що основну частку пацієнток склали жінки менопаузального віку, вік яких у середньому склав 61,7 років. Основним коморбідним станом був метаболічний синдром, окрім того траплялися й інші ендокринологічні патології, такі як: вузловий зоб і ЦД II типу. Найчастіше вперше виявленою стадією постала IA-IB. Помірно диференційовані пухлини найчастіше наявні в хворих. Недостатнє вивчення зв'язку ендокринологічних захворювань і РТМ дозволяє продовжувати вивчення вищевказаної тематики. До жінок групи високого ризику слід враховувати високу онконастороженість. З цієї метою варто проводити щорічний ендокринологічний і онкогінекологічний скринінги.

Ключові слова: рак тіла матки, фактори ризику, метаболічний синдром, цукровий діабет, хіміотерапія, хірургічне лікування, променева терапія, рецептори естрогену, рецептори прогестерону, мікросателітно стабільні/нестабільні пухлини, p53, спадковість.

Вступ. Рак тіла матки (РТМ) посідає перше місце в структурі онкогінекологічних захворювань. Із кожним роком впадає у вічі приріст захворюваності РТМ на 3,1 % [1]. Дослідження вчених-клініцистів прогнозують, що до 2030 року РТМ перевищить колоректальний рак, що зробить вищевгадану недугу третьою за поширеністю та четвертою основною причиною смертності від раку серед жінок [2]. У 2023 році лідерами РТМ були Америка та Західна Європа – 67,4 та 23,1 на 100 тисяч жінок відповідно [3]. Це захворювання становить 7% від усіх нових випадків раку в жінок. За підрахунками, в кожній 36-ї особи жіночої статі впродовж життя буде діагностовано рак ендометрія. Згідно з даними національного канцер-реєстру такий показник в Україні становив 34,2 на 100 тис. жінок. Захворюваність пацієнток білої раси значно вища (26 на 100 тис. жінок), ніж у негроїдної раси (24,4 на 100 тис. жінок) [4]. Незважаючи на такі показники, 5-річна виживаність у жінок негроїдної раси нижча (66% проти 88%). Загальна 5-річна виживаність пацієнток на РТМ IA-II стадії становить 95%, III-IIIС2 – 69%, IV-IVB – 16% (ACS) [1, 3, 4].

РТМ – це хвороба урбанізації. Стандартизований показник захворюваності в економічно

розвинутих країнах складає 15,5. Крім того, РТМ вважають гормонозалежною недугою [3]. Цукровий діабет II типу (ЦД II типу) є встановленим фактором ризику розвитку ендометріальної карциноми (ЕА), а також підвищує рівень смертності в пацієнток на 97%, хворих на РТМ. У жінок, хворих на ЦД II типу, ризик розвитку раку ендометрія підвищується на 62%, незалежно від ожиріння). Інсулінорезистентність і гіперінсулінемія сприяють ендометріальному канцерогенезу завдяки проліферативному та антиапоптозному ефекту інсуліну й інсулоподібному факторові росту. Власне, відповідно до епідемії ожиріння захворюваність на рак ендометрія зростає щороку. Крім того, гіпотиреоз також не є рідкісним супутнім захворюванням при РТМ. Останні дослідження стосовно останнього захворювання (гіпотиреозу) як фактору ризику РТМ припускають: саме через тісний зв'язок із метаболічним синдромом, синдромом полікістозу яєчників і безпліддя відбувається ендометріальний канцерогенез. Однак прямий вплив гіпотиреозу на клітини ендометрію ще не вивчено [5, 6, 7, 8].

Для встановлення точного діагнозу й ефективного комплексного лікування РТМ стадіюється за системою Міжнародної федерації акушерства та

гінекології (International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO). Вчені зауважили, що, незважаючи на ідентичність стадій РТМ, ефект лікування, кількість рецидивів і п'ятирічна виживаність у кожної з пацієнок були різними. На сьогодні еволюція в лікуванні РТМ полягає в сегментації хворих відповідно до гістології, молекулярного та рецепторного статусу пухлини. Тож оновлена версія FIGO 2023 стадіювання охоплює різні гістологічні типи, моделі пухлин та молекулярну класифікацію, в які входять такі компоненти: POLE-mut, гіпермутація мікросателітної нестабільності (MSI-H) або дефіцит репарації невідповідності (MMRd), низький рівень зміни соматичної кількості копій (CNL) або неспецифічний молекулярний профіль (NSMP), а також високе число соматичних копій (CNH) чи аномальне число p53 (p53abn). Крім цього, важливу прогностичну значущість має визначення рецепторного статусу пухлини до естрогену та прогестерону. Цей комплекс досліджень дозволяє скласти прогностичний потенціал пухлини. РТМ – мультифакторне й поліетіологічне захворювання, яке найчастіше виникає в жінок, що зумовлює актуальність цієї проблеми та необхідність створення найінформативніших методів діагностики й лікування [1, 9].

Мета роботи. Визначення молекулярного та рецепторного статусу пухлин у хворих на РТМ для оцінки факторів ризику, ефективності лікування та подальшого прогнозу.

Матеріали і методи. Ретроспективно проведено дослідження 171 пацієнтки на РТМ I-IV стадії, яка отримала комплексне лікування в Прикарпатському клінічному онкологічному центрі Івано-Франківської обласної ради у 2023 році. Вік пацієнок становив від 34 до 82 років, у середньому – $61,7 \pm 0,91$ роки. Проведено аналіз вікової структури пацієнок, гінекологічного й онкологічного анамнезу, наявності коморбідних захворювань. Зокрема, до уваги брали тактику лікування, типи хірургічних втручань, післяопераційні ускладнення та подальше лікування. Також проведено аналіз стадій, які вперше були діагностовані в пацієнок відповідно до гістологічного типу. Власне, створено й проаналізовано репрезентативну вибірку жінок, яким проводили іммуногістохімічне дослідження на визначення рецепторного статусу пухлини, мікросателітну нестабільність, експресію her2neu, ki67 та p53. Дані задля оцінки факторів ризику для кожної з груп вибірки опрацьовували за допомогою Т-критерію Стьюдента. Статистичний аналіз зроблено за допомогою «Microsoft Excel».

Результати та їх обговорення. За відомостями вікової структури переважають пацієнтки до 60 років – 72 (42%) випадки, 61-69 років – 65 (38%) хворих, 70 і більше років – 36 (21%) пацієнтів. Дані віку пацієнок представлені на рис. 1.

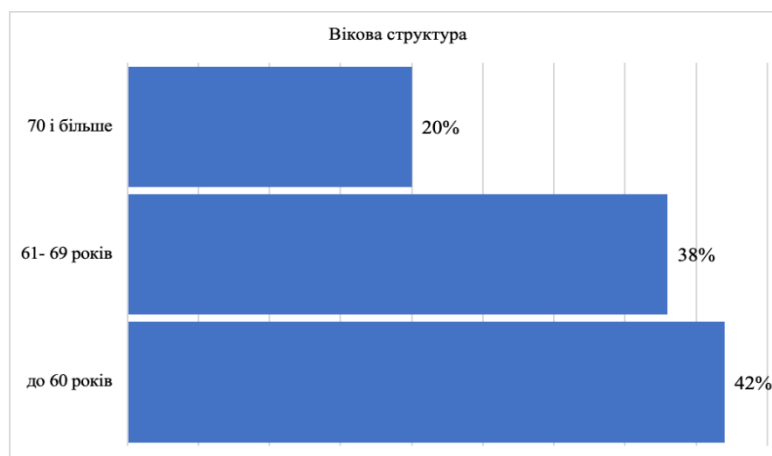


Рис. 1. Вікова структура хворих.

У 159 (92,4%) пацієнок виявлено менопаузу, а 12 (7,6%) хворих були репродуктивного віку. Пацієнтів на РТМ з I стадією діагностовано 131 (76%) випадків, II стадією – 12 (7%) хворих, IIIA-IIIС2 стадією – 19 (11%) пацієнок, а з IV-IVB стадією – 10 (6%) випадків (рис. 2). За ступенем диференціювання пухлини високодиференційовані пухлини G1 склали 16,9%, n=29, помірно диференційовані G2 – 54,3%, n=93, низькодиференційовані G3 – 8,18%, n=14, серозна аденокарцинома – 10,5%, n=18, світлоклітинна аденокарцинома – 4,7%, n=8, інші – 5,26%, n=9 (рис. 3).

Обтяжений онкоанамнез діагностовано в 44 (25,7%) пацієнок. Супутні ендокринологічні захворювання мають 117 хворих (66%), з них метаболічний синдром – 101 (86,3%), ЦД II типу – 5 (4,7%), вузловий зоб – 11 (10%) (рис. 4).

Основну частку інших супутніх захворювань склали серцево-судинні патології, n=22 (12,8%). Первинне безпліддя та I вагітність – однаково частку, 8,7% (n=15), 2 вагітності – 28,3% (n=48), 3 і більше – 54,3% (n=93%) (рис. 5). 25,7% (n=44) пацієнок мали обтяжений онкологічний анамнез.

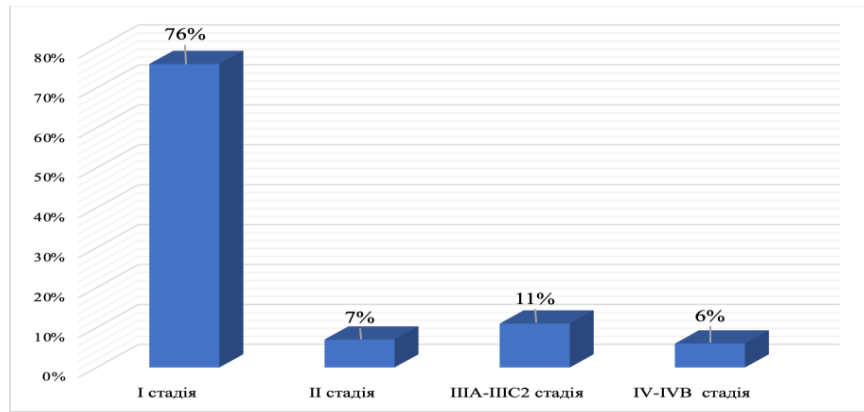


Рис. 2. Розподіл хворих за стадіями.

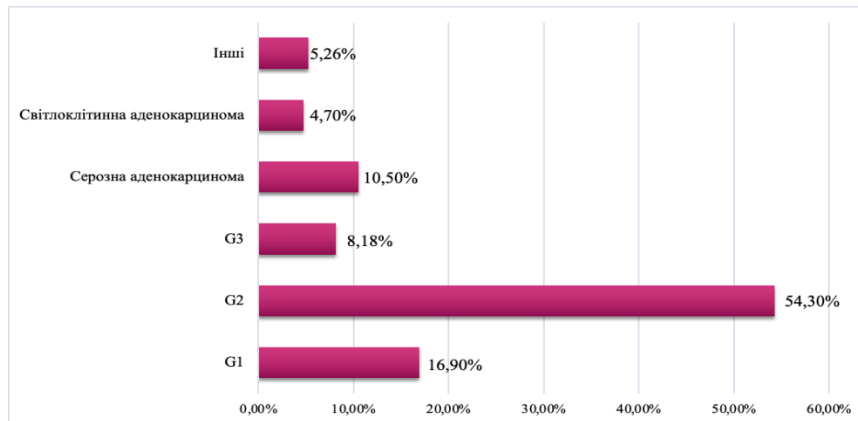


Рис. 3. Розподіл хворих за гістологічними типами пухлини.

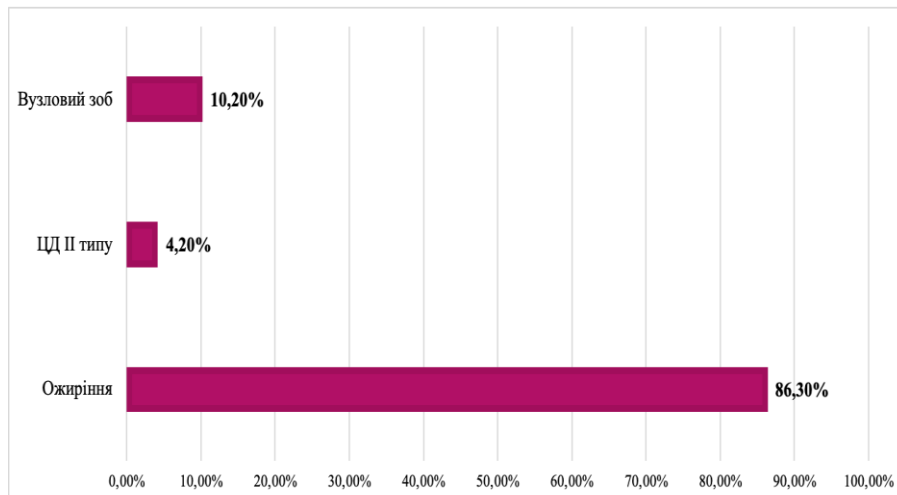


Рис. 4. Структура ендокринологічних захворювань, які складають 66% від усіх хворих.

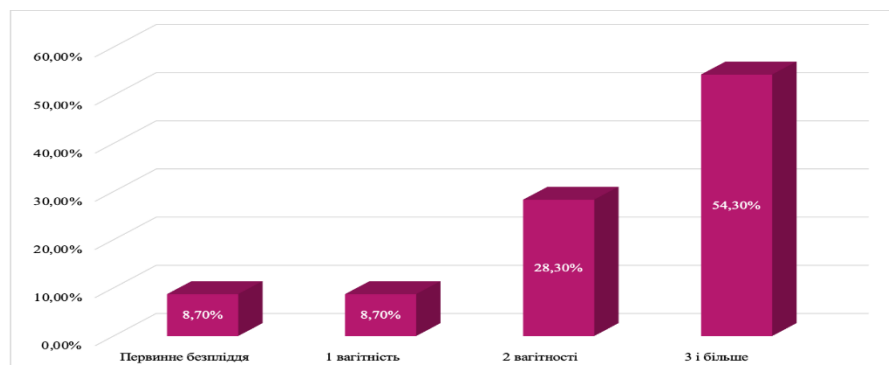


Рис. 5. Розподіл хворих за кількістю вагітностей.

У 90 (52,6 %) пацієток проведено визначення імунгістохімічного та молекулярного статусу пухлини. Таким чином, створено три групи хворих: перша група – пацієтки, в яких пухлина мала позитивні рецептори естрогену й прогестерону, n=66 (73,0%),

(RE+RP+); друга група – позитивні рецептори прогестерону та негативні естрогену, n=7 (7,7%), (RE-RP+); третя група – негативні рецептори естрогену і прогестерону, n=17 (18,8%), (RE-RP-) (рис. 6).

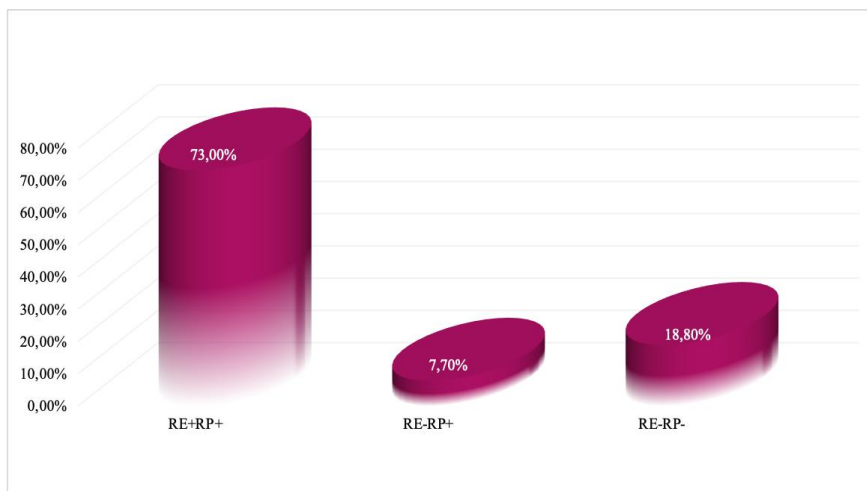


Рис. 6. Репрезентативна вибірка пацієток, яким проводили імунгістохімію післяопераційного матеріалу на визначення рецепторів естрогену та прогестерону.

У 70 (40,9 %) пацієток при молекулярному дослідженні пухлина була мікросателітно-стабільною, а в 20 (11,7 %) мікросателітно-нестабільною. Статистично значущим (p-value=0,025659) в групі RE-RP- були низькодиференційовані пухлини G3 та помірно-диференційовані G2, які переважали у вказаній групі (рис. 7).

раку, IVB стадія, p-value=0,000587 і мікросателітна нестабільність, p-value=0,013536. Обтяжений онкоанамнез мав більшу питому вагу в RE+RP+ групі (p-value=0,032348) рис. 8.

Другій групі (RE-RP-) також характерна вища частота вперше діагнованих запущених випадків раку, IVB стадія, p-value=0,000587 і мікросателітна нестабільність, p-value=0,013536.

Метаболічний синдром як супутнє ендокринологічне захворювання присутній у всіх трьох групах. RE+RP+ – 90,9%, n=60, RE-RP+ – 85,7%, n=6, RE-RP- – 52,9%, n=9 (рис. 9).

Другій групі (RE-RP-) також характерна вища частота вперше діагнованих запущених випадків

Усім хворим на РТМ проведено хірургічне лікування, об'єм якого обрано згідно з поширенням пухлинного процесу. Таб. 1.

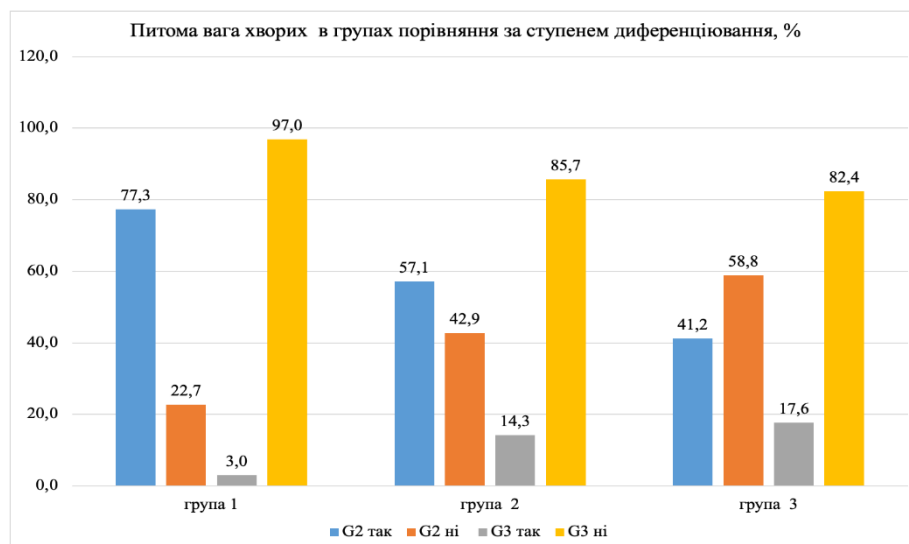


Рис. 7. Питома вага хворих за ступенем диференціювання пухлини.

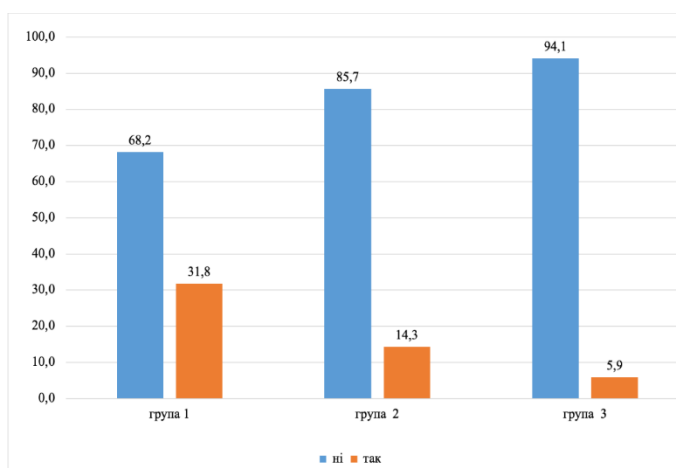


Рис. 8. Питома вага позитивного показника в онкоанамнезі.

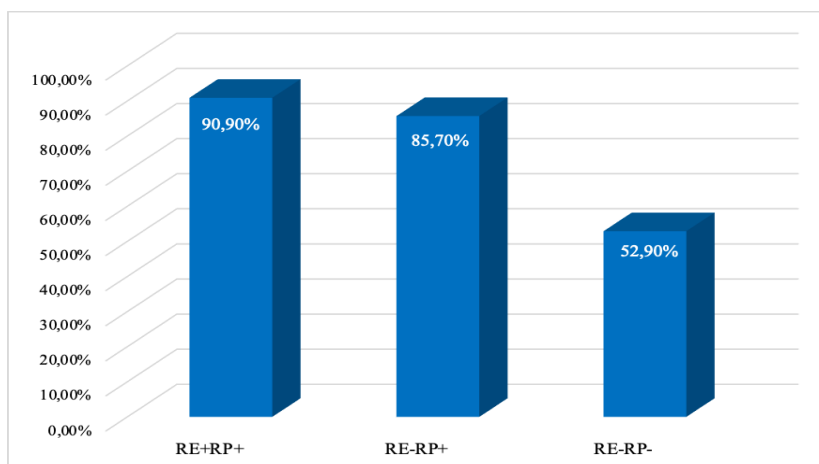


Рис. 9. Групи порівняння за наявністю метаболічного синдрому в анамнезі.

Таблиця 1

Об'єм хірургічних втручання, проведених за 2023 рік у хворих на РТМ

Об'єм втручання	n	%
Роздільне діагностичне вишкрібання	6	3,50%
Пангістеректомія I типу	93	54,30%
Пангістеректомія II типу	69	40,30%
Пангістеректомія III типу	3	1,75%

Ад'ювантне лікування проводили пацієнткам згідно зі стадіями післяопераційної гістології та результатів імуногістохімічного дослідження.

Висновки. У результаті проведеного дослідження встановлено: основну частку пацієток склали жінки менопаузального віку, вік яких у середньому становив 61,7 років. Основним коморбідним станом був метаболічний синдром, окрім того наявні й інші ендокринологічні патології, такі як: вузловий зоб і ЦД II типу. Найчастіше вперше виявленою стадією була IA-IV. Вищевказані дані є однією з причини того, що РТМ є сприятливим у лікуванні захворювання через ранні симптоми. Помірно диференційовані пухлини G2 найчастіше трапляються серед хворих. Більшість пацієток у гінекологічному анамнезі мали 3 і більше вагітностей, тож це дозволяє припустити, що велика кількість пологів постає одним із факторів ризику виникнення РТМ. Перша група репрезентативної вибірки RE+RP+ має найбільш численну питому вагу. Для

першої RE+RP+ та другої груп RE-RP+ основними супутніми захворюваннями є метаболічний синдром. Цим групам притаманна поширеність ендометріальної аденокарциноми, а також вискодиференційовані та помірнодиференційовані пухлини. Це дозволяє зробити висновки, що основним фактором ризику названого гістологічного типу залишається ожиріння, дисгормональні зміни та малорухомий спосіб життя. Проте позитивний рецепторний статус пухлини найсприятливіший у лікуванні (гормоно-, променева ад'ювантна терапія). Третя група RE-RP- характеризується виникненням більш агресивних гістологічних типів пухлин, які мають швидкий ріст, тому в цій групі III-IV стадії мали найвищу питому вагу на порівняння іншим рецептор-позитивним групам. Ад'ювантна хімотерапія або променева терапія з потенціюванням цисплатину – терапія вибору при рецептор-негативних пухлинах. Недостатнє вивчення зв'язку ендокринологічних захворювань і РТМ дозволяє продовжувати

вивчення вищевказаної тематики. Щодо жінок групи високого ризику слід застосовувати високу онконастороженість. Із цією метою варто проводити щорічний ендокринологічний і онкогінекологічний скринінги.

Перспективи подальших досліджень. Перспективою досліджень надалі – розвиток скринінгових програм передракових захворювань тіла матки та виявлення РТМ на преінвазивній стадії.

References.

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *Cancer J Clin.* 2022 Sep. 68(6):394-424. doi:https://doi.org/10.3322/caac.21492.
2. Zheng, W. Molecular Classification of Endometrial Cancer and the 2023 FIGO Staging: Exploring the Challenges and Opportunities for Pathologists. *Cancers* 2023, 15, 4101. https://doi.org/10.3390/cancers15164101.
3. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 10. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2023. Vol. VII.
4. American Cancer Society's. Cancer Facts & Figures 2022 and Cancer Facts & Figures. 2022. https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2022.html.
4. Fedorenko Z, Goulak L, Gorokh Ye, Ryzhov A, Soumkina O, Koutsenko L. Cancer in Ukraine: incidence, mortality, activities of the oncological service. 2023 May. #24. www.ncru. inf.ua/publications/.
5. Wang Y, Zhou R, Wang J. Relationship between Hypothyroidism and Endometrial Cancer. *Aging Dis.* 2019 Feb 1;10(1):190-196. doi: 10.14336/AD. 2018.0224. PMID: 30705778; PMCID: PMC6345335.
6. Njoku K, Agnew HJ, Crosbie EJ. Impact of Type 2 Diabetes Mellitus on Endometrial Cancer Survival: A Prospective Database Analysis. *Front Oncol.* 2022 May 5;12:899262. doi: 10.3389/fonc.2022.899262. PMID: 35600348; PMCID: PMC9117616.
7. Garcí a-Jimeñez C, Gutie rrez-Salmeró n M, Chocarro-Calvo A et al. From obesity to diabetes and cancer: epidemiological links and role of therapies. *Br J Cancer.* 2016 Mar 29;114(7):716-22.
8. IB Dyakiv, AY Kryzhanivska, SS Davydyuk, OV Tymoshchuk Endokrynolohichni zachvoryuvannja u chvorych na rak endometriyu. *Art of Medicine.* 2023, 4 (28), c. 34-40.
9. Dyakiv I, Kryzhanivska A, Ryzhuk V, Sokolovska M, Vivcharenko Yu. Vybír adjuvantnoho likuvannja raku endometrija IIIA-C stadij. *Klinichna onkologija.* 2023 May. T.13, No1 (49), c.1-4.

UDC 616-006.04-06:616.379-008.64-07-08

ANALYSIS OF RISK FACTORS IN PATIENTS WITH ENDOMETRIAL CANCER

I. B. Dyakiv, A. E. Kryzhanivska, I. V. Vytrychovska, O. P. Zakala

*Ivano-Frankivsk National Medical University,
Department of Oncology, Ivano-Frankivsk, Ukraine*

*KNP "Precarpathian Clinical Oncology Center" IFOR
ORCID ID: 0000-0002-3173-7529,
e-mail: idiakiv@ifnmu.edu.ua
ORCID ID: 0000-0001-7720-7374,
e-mail: akryzhanivska@ifnmu.edu.ua
ORCID ID: 0009-0005-3001-5419,
e-mail: vyshynska_ir@ifnmu.edu.ua
ORCID ID: 0009-0009-7073-4433,
e-mail: oksanazk07@ukr.net*

Abstract. Endometrial cancer (EC) occupies the first place in the structure of oncogynecological diseases. In 2023, the leaders of EC were America and Western Europe — 67.4 and 23.1 per 100,000 women, respectively. It is estimated that one in 36 women will be diagnosed with EC during her lifetime. The growth of this disease is growing every year. EC is a disease of urbanization. The scientists drew attention to the fact that despite the identity of the EC stages, the effect of treatment, the number of relapses and five-year survival in each of the patients were different. To date, the evolution in the treatment of EC consists in the segmentation of patients according to the histology, molecular and receptor status of the tumor. Therefore, the updated version of FIGO 2023 staging includes different histological types, tumor patterns and molecular classification, which includes the following components: POLE-mut, microsatellite instability hypermutation (MSI-H) or mismatch repair deficiency (MMRd), low somatic number change copy number (CNL) or nonspecific molecular profile (NSMP), as well as high somatic copy number (CNH) or abnormal p53 number (p53abn). In addition, determination of the receptor status of the tumor to estrogen and progesterone has an important prognostic value. This set of studies allows us to draw up the prognostic potential of the tumor. EC is a multifactorial and polyetiological disease that occurs most often in women, which determines the relevance of this problem and the need to create the most informative methods of diagnosis and treatment. In addition, the most frequent accompanying diseases are endocrinological pathologies. These include type II diabetes (type II diabetes), nodular goiter, and metabolic syndrome. To date, the evolution in the treatment of EC consists in the segmentation of patients according to the histology, molecular and receptor status of the tumor. Tumors with positive receptors for estrogen and progesterone are less aggressive and more favorable for treatment. A retrospective study was conducted of 171 patients with EC, stages I-IVB, who received comprehensive treatment at the Carpathian Clinical Oncology Center of the Ivano-Frankivsk Regional Council during 2023. Patients with obesity, three or more pregnancies in the anamnesis prevailed. A representative sample of women who underwent an immunohistochemical study to determine estrogen and progesterone receptors, as well as microsatellite instability to assess risk factors for each molecular type, was selected separately. As a result of the conducted research, it was established that the majority of patients were women of menopausal age, the average age of women was 61.7 years. The main comorbid condition was metabolic syndrome, in addition, other endocrinological pathologies such as nodular goiter and type II diabetes were also found. Most often, the first detected stage was IA-IV. Moderately differentiated tumors are most common among patients. Insufficient

study of the connection between endocrinological diseases and EC allows to continue studying this topic. These groups are characterized by the prevalence of endometrial adenocarcinoma, as well as highly differentiated and moderately differentiated tumors. Women of the high-risk group should be highly oncologically aware. For this

purpose, annual endocrinological and oncogynecological screening should be carried out.

Keywords: endometrial cancer, risk factors, metabolic syndrome, diabetes, chemotherapy, surgery, radiation therapy, estrogen receptors, progesterone receptors, microsatellite stable/unstable tumors, p53, heredity.

Стаття надійшла в редакцію 10.05.2024 р.

Стаття прийнята до друку 14.06.2024 р.

DOI: 10.21802/artm.2024.2.30.50
УДК 616-08+615.28+616-006.6+618.19

АНАЛІЗ НЕОАД'ЮВАНТНОГО ЛІКУВАННЯ ГОРМОНОЗАЛЕЖНИХ ФОРМ РАКУ ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ (I-III ст.): РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ

С.М. Івков², А.В. Андріїв^{1,2}, Ю.В. Стинський², А.С. Жукович¹, І.А. Дмитренко², А.Є. Крижанівська^{1,2}

¹Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра онкології, м. Івано-Франківськ, Україна

²КНП "Прикарпатський клінічний онкологічний центр" Івано-Франківської обласної ради, відділення гормонозалежних пухлин у жінок, м. Івано-Франківськ, Україна

ORCID ID: 0009-0001-3871-6325, email: mika.ivkov1111@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-4905-5497, email: romalina87@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-6705-4399, email: stinskiy@ukr.net

ORCID ID: 0009-0005-1232-0292, email: nastyazhukovych@gmail.com

ORCID ID: 0000-0012-1704-3245, email: altmed.igor@gmail.com

ORCID ID: 0000-0001-7720-7374, email: akryzhanivska@ifnmu.edu.ua

Резюме. Рак грудної залози є одним із найбільш розповсюджених злоякісних захворювань у жінок у світі. Відповідно актуальність цієї теми зумовила проведення аналізу зв'язку РГЗ із гормонами, доцільністю неоад'ювантного впливу хіміотерапевтичними препаратами чи гормонотерапією, а також як метод лікування на I-му етапі розглянуто оперативне лікування.

Ретроспективно проаналізовано 115 випадків захворювання пацієнок на рак грудної залози I-III ст., люмінальних А- та В-типів, які отримали комплексне лікування у КНП "ПКОЦ ІФ ОР" протягом 2023 року. Вік пацієнок варіювався в діапазоні 28-87 років, у середньому становив $60 \pm 2-4$ років. Кількість пацієнок з люмінальним типом А складала - 85, а з люмінальним В - 30. Неоад'ювантне хіміотерапевтичне лікування отримали 35 пацієнок, неоад'ювантну гормонотерапію - 15. Прооперовано на першому етапі - 65 пацієнок. На основі таких досліджень вивчалась відповідність отримання певного ступеня патоморфозу (I-IV ст.) до імуногістохімічного, морфологічного типу та схеми лікування.

Мета. Вивчити та оцінити ефективність неоад'ювантного хіміотерапевтичного лікування у пацієнок з гормонозалежними формами раку грудної залози.

Матеріали та методи. Ретроспективно проведено аналіз етапів лікування у 115 пацієнок на рак грудної залози I-III ст., люмінальних А- та В-типів, які отримали комплексне лікування у КНП «ПКОЦ ІФ ОР» протягом 2023 року.

Результати. Проаналізовано використання схем неоад'ювантного лікування, хіміотерапевтичного та гормонального відповідно до імуногістохімічних та морфологічних типів, стадій та ступенів диференціації пухлин.

Висновки. У результаті проведеного дослідження щодо отримання пацієнтками з гормонозалежним раком грудної залози передопераційного системного лікування ми змогли оцінити відповідність отриманих патоморфозів до отриманої схеми лікування. Відповідно ефективність неоад'ювантного системного впливу спостерігалась як при отриманні хіміотерапевтичних препаратів, так й антигормональних, що, у свою чергу, мають меншу токсичність, непереносимість та побічну дію препаратів, що вказує на доцільність більшого обговорення індивідуалізації системного лікування на доопераційному етапі.

Ключові слова: рак грудної залози, люмінальний А-тип, люмінальний В-тип, неоад'ювантне лікування, гормонотерапія, патоморфоз, хіміотерапія, хірургічне лікування.

Вступ. Рак грудної залози (РГЗ) є найбільш поширеним онкологічним захворюванням у пацієнтів жіночої статі. Щороку кількість зареєстрованих випадків РГЗ у світі сягає ~ 1,7 млн. осіб, що становить 12,5% від загальної кількості всіх онкологічних захворювань, а з кожним наступним роком зростає ще на 3% [1]. Україна є лідером серед інших країн. Опираючись на дані національного канцер-реєстру України станом на 2022 рік, на обліку стоїть 167 848 пацієнок з РГЗ [5].

Важливим етапом до початку лікування є адекватне стадіювання (I - IV ст.) відповідно до певних критеріїв (розміру пухлини, наявності уражених

регіонарних лімфатичних вузлів та метастазів в інші органи).

Оскільки більша частина пацієнок із раком грудної залози мають саме гормонозалежні форми раку, або ж - люмінальні (А- та В-тип), в Україні це - 75%, то важливим є також визначення імуногістохімічного типу пухлини [3]. Інвазивний рак грудної залози (РГЗ) можна розділити на молекулярні підтипи на основі рівнів експресії генів мРНК. Використовуючи цей молекулярний підтип, оцінки ризику на основі профілю експресії генів (встановленого для гормонально- рецептор-позитивного, HER2-негативного ІВС), класифікації та індексу Ki-67, можна передбачити прогноз пацієнтів із раком грудної залози та

відповідь їх на хіміотерапію. У рутинній діагностиці експресія рецептора естрогену (ER) і рецептора прогестерону (PR), статус HER2 і швидкість проліферації (Ki-67) використовуються для визначення дочірнього (молекулярно-подібного) підтипу [2]. Люмінальний А-підтип РГЗ має найвищу експресію кластера генів ER і низьку експресію маркерів проліферації, є показанням до проведення гормонотерапії. При люмінальному В-підтипі РГЗ спостерігають меншу експресію рецепторів гормонів, підвищену — маркерів

проліферації і більш високий ступінь гістологічної злоякісності, ніж при люмінальному підтипі А [4]. Оскільки окремі підтипи РГЗ характеризуються різними факторами ризику та прогнозом, такий розподіл пухлин обґрунтовує показання до схем та режимів терапії. Згідно з NCCN версією 3.2022, рекомендовано розглядати неoad'ювантний вплив хіміотерапевтичними засобами при інвазивному РГЗ відповідно до рис.1 та рис.2 [10, 11, 12].



NCCN Guidelines, версія 3.2022

Інвазивний рак молочної залози

[NCCN Guidelines_покажчик](#)
[Зміст](#)
[Обговорення](#)

СХЕМИ ПЕРЕДОПЕРАЦІЙНОЇ / АД'ЮВАНТНОЇ ТЕРАПІЇ^а

HER2-негативний ^б	
Пріоритетні схеми	
<ul style="list-style-type: none"> • АС (доксорубіцин / циклофосфамід) зі скороченими інтервалами дозування, а потім паклітаксел один раз на 2 тижні^с • АС (доксорубіцин / циклофосфамід) зі скороченими інтервалами дозування, а потім паклітаксел щотижня^с • ТС (доцетаксел і циклофосфамід) • Олапаріб за наявності мутацій генів зародкової лінії <i>BRCA1/2</i>^{d,e} • Тричі негативний рак молочної залози (ТНРМЗ) із високим ризиком^f: пембролізумаб, карбоплатин і паклітаксел перед операцією, потім пембролізумаб, циклофосфамід і доксорубіцин або епірубіцин перед операцією, а потім пембролізумаб як ад'ювантна терапія • ТНРМЗ та залишкова пухлина після передопераційної хіміотерапії на основі таксану, алкілюючої сполуки та антрацикліну^g: капецитабін 	
Корисні за певних обставин <ul style="list-style-type: none"> • АС (доксорубіцин / циклофосфамід) зі скороченими інтервалами дозування • АС (доксорубіцин / циклофосфамід) один раз на 3 тижні (категорія 2В) • CMF (циклофосфамід / метотрексат / фторурацил) • АС, а потім паклітаксел щотижня^с • Капецитабін (підтримувальна терапія для ТНРМЗ після ад'ювантної хіміотерапії) 	Інші рекомендовані схеми <ul style="list-style-type: none"> • АС, а потім доцетаксел один раз на 3 тижні^с • ЕС (епірубіцин / циклофосфамід) • ТАС (доцетаксел / доксорубіцин / циклофосфамід) • Обрані пацієнти з ТНРМЗ^g <ul style="list-style-type: none"> ▶ Паклітаксел + карбоплатин^g (різний графік застосування) ▶ Доцетаксел + карбоплатин^g (лише в передопераційному періоді)

Рис.1. Схеми передопераційної терапії згідно з протоколами NCCN версії 3.2022.



NCCN Guidelines, версія 3.2022

Інвазивний рак молочної залози

[NCCN Guidelines_покажчик](#)
[Зміст](#)
[Обговорення](#)

ПРИНЦИПИ ПЕРЕДОПЕРАЦІЙНОЇ СИСТЕМНОЇ ТЕРАПІЇ

Відомі переваги передопераційної системної терапії

- Полегшує органозберігальне лікування раку молочної залози
- Може перетворити неоперабельні пухлини на операбельні
- Відповідь на лікування надає важливу прогностичну інформацію на рівні окремого пацієнта, особливо в пацієнток із ТНРМЗ або HER2-позитивним раком молочної залози
- Визначає пацієнток із залишковими пухлинами, які мають вищий ризик рецидиву, що дасть змогу доповнити терапію додатковими ад'ювантними схемами, особливо в пацієнток із ТНРМЗ або HER2-позитивним раком молочної залози
- Дає час на генетичне тестування
- Дає час на планування реконструкції молочної залози пацієнткам, які обрали мастектомію
- Дає час на відтерміноване ухвалення рішення щодо радикальної операції

Можливості

- Потенційна можливість виконати тільки БСЛВ, якщо початкова стадія cN+ стає cN0 після передопераційної терапії
- Потенційна можливість внести зміни в системну терапію за відсутності відповіді на передопераційну терапію або в разі прогресування захворювання
- Потенційна можливість застосовувати більш обмежені поля опромінення в пацієнток зі стадією cN+, яка стає cN0 / pN0 після передопераційної терапії
- Відмінна дослідницька платформа для тестування нових методів лікування та предиктивних біомаркерів

Застереження

- Можливе надмірне лікування за допомогою системної терапії, якщо клінічна стадія переоцінена
- Можливе недостатнє локорегіонарне лікування за допомогою променевої терапії, якщо клінічна стадія недооцінена
- Є ймовірність прогресування захворювання під час передопераційної системної терапії

Кандидати на передопераційну системну терапію

- Пацієнтки з неоперабельним раком молочної залози:
 - ▶ ЗРМЗ
 - ▶ Пахові лімфатичні вузли cN2 з об'ємним ураженням або спаяні
 - ▶ Ураження лімфатичних вузлів cN3
 - ▶ Пухлини cT4
- В окремих пацієнток із операбельним раком молочної залози
 - ▶ Передопераційна системна терапія є пріоритетною для наведених далі категорій пацієнток
 - ◊ HER2-позитивна пухлина та ТНРМЗ, якщо стадію оцінено як \geq cT2 або \geq cN1
 - ◊ Велика первинна пухлина відносно розміру молочних залоз у пацієнток, які бажають отримати органозберігальне лікування раку молочної залози
 - ◊ Захворювання стадії cN+ із ймовірною переоцінкою до cN0 після передопераційної системної терапії
 - ▶ Передопераційну системну терапію можна розглядати для cT1c, cN0 HER2-позитивної пухлини та ТНРМЗ
- Пацієнтки, для яких можна відкласти радикальну операцію

Пацієнтки, які не є кандидатами на передопераційну системну терапію

- Пацієнтки з поширеною пухлиною *in situ*, коли ступінь інвазивної карциноми не визначений чітко
- Пацієнтки з погано окресленим об'ємом пухлини
- Пацієнтки, пухлини в яких не пальпуються або не піддаються клінічній оцінці

Рис. 2. Принципи передопераційної системної терапії згідно з протоколами NCCN версії 3.2022.

Мета дослідження. Вивчити та оцінити ефективність неoad'ювантного хіміотерапевтичного лікування у пацієнток з гормонозалежними формами РГЗ.

Матеріали та методи. Ретроспективно проведено аналіз етапів лікування у 115 пацієнток на РГЗ I-III ст., люмінальних А- та В-типів, які отримали

комплексне лікування у КНП «ІКОЦ ІФ ОР» протягом 2023 року. Вік пацієнток варіювався в діапазоні 28-87 років, у середньому становив $60 \pm 2-4$ років. Пацієнток з люмінальним типом А налічувалось – 85 (74%), а з люмінальним В – 30 (26%) згідно з рис.3.

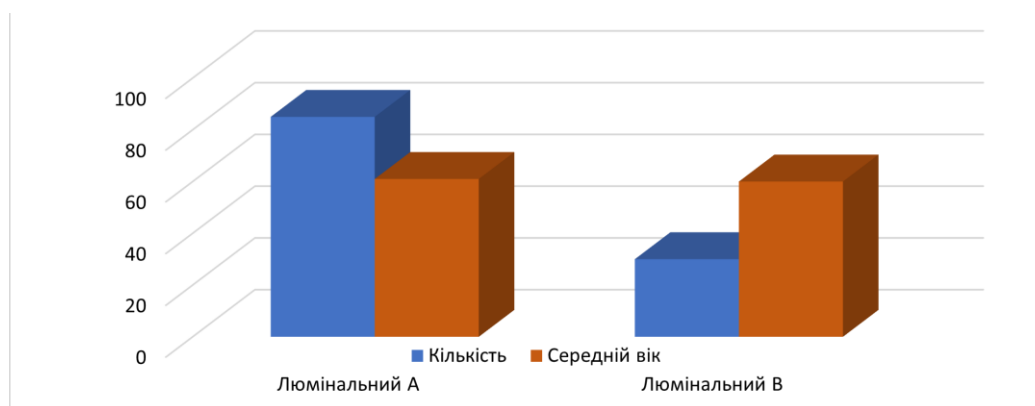


Рис. 3. Поділ пацієток за імуногістохімічним типом.

Результати дослідження та їх обговорення.

Було також проаналізовано стадії, ступені диференціації та морфологічні типи пухлин. Всього перших стадій виявлено у 45-ти пацієток (39%), другої у 51-ї (44%) та третьої-у 19-ти (17%). Отже, з першою

стадією при люмінальному А-типі налічувалось 39 пацієток (46%), з другою стадією-32 (38%) та з третьою стадією-14 (16%), а при люмінальному В-типі, з першою стадією-6 (20%), другою стадією -19 (63%), з третьою стадією -5 (17%) згідно з табл.1 [1, 4].

Таблиця 1

Поділ люмінальних типів за стадіями

Стадія	Люмінальний А	Люмінальний В	Всього
I	39 (46%)	6 (20%)	45 (39%)
II	32 (38%)	19 (63%)	51 (44%)
III	14 (16%)	5 (17%)	19 (17%)

G – ступінь диференціації клітин пухлини вказує на відмінності клітин раку молочної залози від нормальних клітин та швидкість, із якою збільшується кількість пухлинних клітин.

- G1 – високодиференційована пухлина. Клітини раку нагадують здорові клітини, мають невелику швидкість збільшення кількості та низький потенціал до утворення метастазів.

- G2 – помірнодиференційована пухлина. Пухлинні клітини мають ознаки нормальних клітин, середню швидкість розмноження та середній потенціал до утворення метастазів.

- G3 – низькодиференційована пухлина.

Клітини раку майже не мають ознак нормальних клітин, мають високу швидкість розмноження і високий потенціал до утворення метастазів. Такі хвороби мають найбільш агресивний та небезпечний перебіг [8, 9].

Аналізуючи дані ступеня диференціації когорти 115 пацієток, отримано переважання показника помірнодиференційованих пухлин, що складає 53% від загальної кількості, тоді як кількість високодиференційованих складала 6% та низькодиференційованих пухлин - 41% згідно з табл.2.

Таблиця 2

Поділ люмінальних типів за ступенем диференціації

Ступінь	Люмінальний А	Люмінальний В	Всього
G1	5 (6%)	2 (7%)	7 (6%)
G2	45 (53%)	16 (53%)	61 (53%)
G3	35 (41%)	12 (40%)	47 (41%)

Не менш важливим є визначення морфологічного типу пухлини, оскільки саме він підкреслює різноманітність РГЗ, що у свою чергу теж впливає на вибір тактики лікування. Пухлини ГЗ можуть мати інвазивні та неінвазивні форми. Також залежно від того чи ракові клітини розвиваються та розмножуються у протоках чи часточках, він може бути протоковий (IDC) чи часточковий (ILC), або й протоково-часточковий. При інвазивному протоковому клітини наявні в протоках та поширюються за їх межі, відповідно й при інвазивному часточковому РГЗ.

Інвазивні форми раку грудної залози також можуть бути неспецифічного типу-NST, що пояснює відсутність якогось специфічного типу такої пухлини, тому вони відносяться до окремої типової групи. Серед досліджуваних пацієток найбільш поширеною є інвазивна протокова карцинома (IDC) - 83 випадки (72%), наступним є NST-тип карцинома ГЗ – 17 випадків (15%), дольково-протокова - 10 випадків (10%), інші типи такі, як: інвазивна часточкова, папілярний рак, муцинозна карцинома та інші становлять кожен тип по 1-2% згідно з табл.3 [6, 7].

Таблиця 3

Поділ люмінальних типів за морфологічним типом

Тип	Люмінальний А	Люмінальний В	Всього
IDC	60 (71%)	23 (77%)	83 (72%)
ILC	1 (1.2%)	0 (0%)	1 (0.8%)
Дольково-протокова	8 (9%)	2 (7%)	10 (9%)
NST	12 (14%)	5 (16%)	17 (15%)
Папілярний рак	2 (2.4%)	0 (0%)	2 (1.6%)
Муцинозна карцинома	1 (1.2%)	0 (0%)	1 (0.8%)
Інші	1 (1.2%)	0 (0%)	1 (0.8%)

Зібравши усю інформацію, що стосувалася загальної характеристики такої когорти пацієнток, наступним етапом був аналіз використання схем неoad'ювантного, хіміотерапевтичного та гормонального лікування відповідно до

імуногістохімічних та морфологічних типів, стадій та ступенів диференціації пухлин [13, 15, 17].

Неoad'ювантне хіміотерапевтичне лікування отримали 35 (70%) пацієнток, неoad'ювантну ендокринну терапію-15 пацієнток (30%).

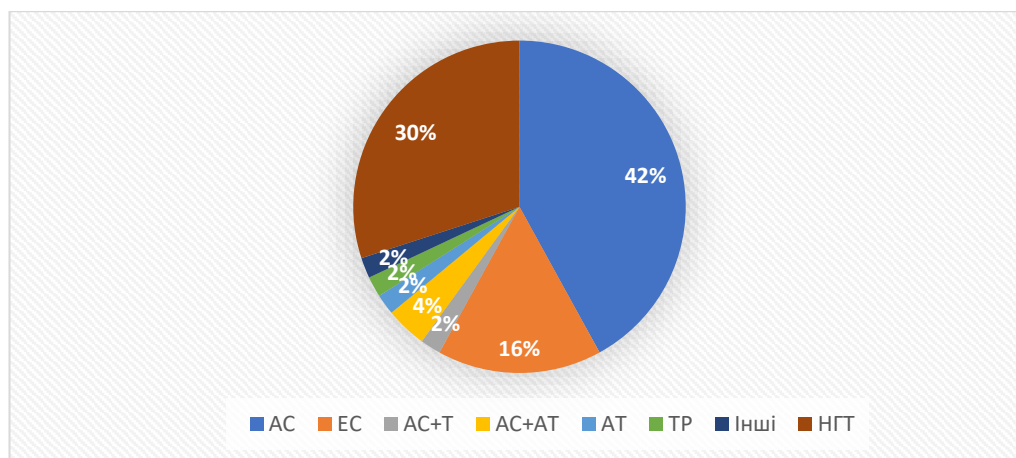


Рис. 4. Поділ пацієнток згідно з отриманою схемою неoad'ювантного лікування.

Для неoad'ювантного хіміотерапевтичного лікування використовувались такі схеми, як:

- AC (Антрацикліни+Циклофосфамід) - 21 випадок (42%);
- EC (Епірубіцин+Циклофосфамід) - 8 випадків (16%);
- AC+T (Антрацикліни+Циклофосфамід; Таксани) - 1 випадок (2%);
- AC+AT (Антрацикліни+Циклофосфамід; Антрацикліни+Таксани) - 1 випадок (2%);
- AT (Антрацикліни+Таксани) - 1 випадок (2%);
- TP (Таксани+Платина) - 1 випадок (2%);
- та інші-1 випадок (2%), згідно з рис.4.

Хірургічне лікування при люмінальних типах РГЗ пацієнток I-III ст. на першому етапі було проведено у 65-ти випадків, а на другому етапі - після неoad'ювантного НПХТ чи НГТ у 50-ти пацієнток згідно з рис.5.

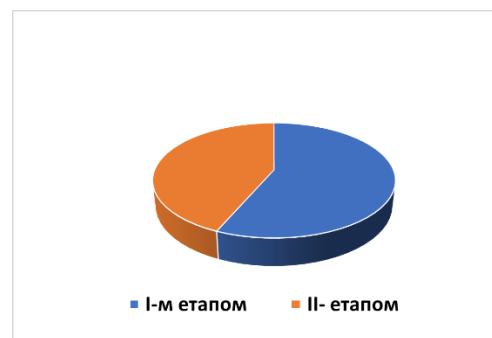


Рис. 5. Поділ пацієнток за критерієм етапності хірургічного лікування.

Проведено оцінку ефективності лікування відповідно до стадії захворювання.

Відповідно до табл. 4 бачимо, що НПХТ дає кращі результати у пацієнток з ранніми стадіями РГЗ [1, 14, 16].

Таблиця 4

Поділ пацієнтів, що отримували неoad'ювантне лікування за стадіями

Терапія	I	II	III
Хіміотерапія	39 (87%)	23 (45%)	13 (68%)
Гормональна	4 (9%)	21 (41%)	4 (21%)

Оцінити ефективність вибору правильної схеми неoad'ювантного лікування також можливо за отриманими показниками патоморфозів (I-IV ст.).

Патоморфоз в онкології - це відповідь ракових клітин на отримане систематичне лікування. При цьому мікроскопічно досліджується наявність посилення клітинної дистрофії, появу некротичних змін,

посилення ядерного поліморфізму. Можливий також розвиток ксантоматозу та лімфоїдно-гістоцитарної інфільтрації.

З когорти 115 пацієнток неoad'ювантне лікування отримували 50, відповідно таку ж кількість патоморфозів було взято для аналізу.

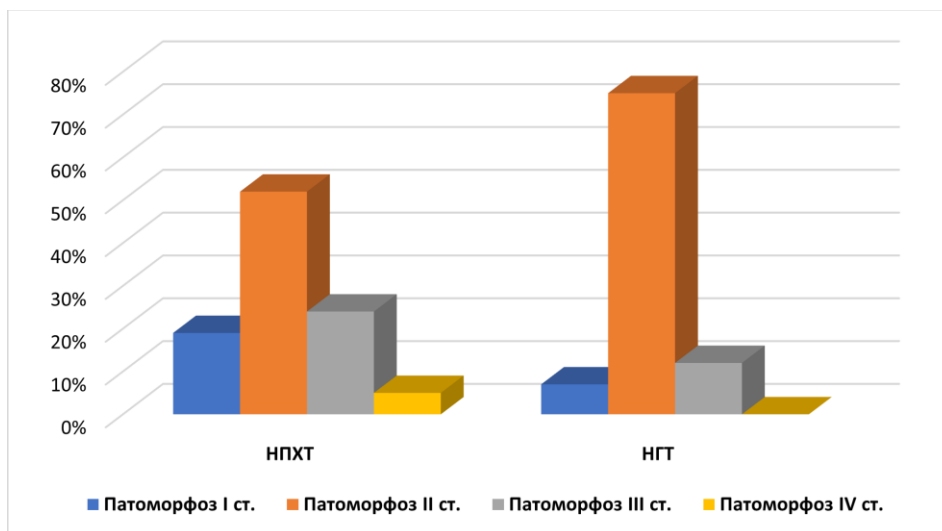


Рис. 6. Поділ пацієнток за ступенями патоморфозу.

Найбільш якісні та кількісні зміни регресії пухлини (патоморфоз IV ст.) у відповідь на лікування спостерігались у 2-х пацієнток, одна з яких отримувала схему НПХТ АС (Антрацикліни+Циклофосфамід), а інша-АТ (Антрацикліни+Таксани).

Патоморфоз III ст. сумарно виявлено в 11 випадках:

- 5 (46%), які отримували схему АС;
- 1 (9%) - на схемі ЕС;
- 1 (9%) - на схемі АС+Т;
- 1 (9%) - на схемі ТР, та у 2-х випадках (18%), що отримували НГТ.

Патоморфоз II ст. визначається у 30-ти випадках відповідно:

- 11 (37%) на схемі АС;
- 6 (20%) на схемі ЕС;
- 1 (3%) на схемі АС+АТ, та в 12 випадках (40%) на НГТ.

Найменшу ступінь відповіді на неoad'ювантне лікування виявлено у 7-ми пацієнток:

- 4 (57%) на схемі АС;
- 1 (14%) на схемі ЕС;
- 1 (14%) на інших схемах ПХТ, та 1(14%) випадок на НГТ згідно з даними рис.6 та рис.7.

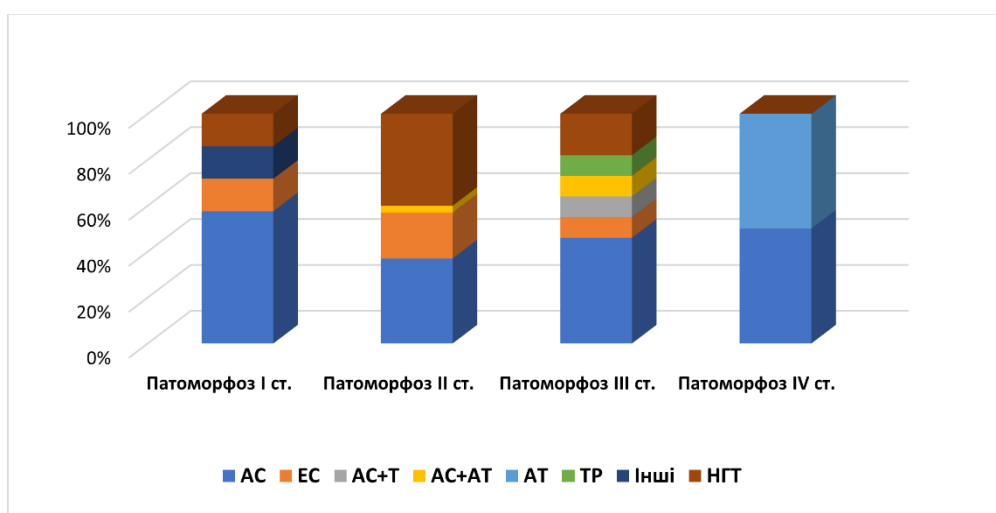


Рис.7. Відповідність ступеня патоморфозу схемам НПХТ та НГТ.

Висновки. У результаті проведеного дослідження щодо отримання пацієнтками з гормонозалежним РГЗ передопераційного системного лікування ми змогли оцінити відповідність отриманих

патоморфозів отриманим схемам лікування. Відповідно ефективність неoad'ювантного системного впливу спостерігалась як при отриманні хіміотерапевтичних препаратів, так і антигормональних, що, у

свою чергу, мають меншу токсичність, переносимість і побічну дію препаратів, що вказує на доцільність індивідуалізації системного лікування на доопераційному етапі у пацієток з гормонозалежним РГЗ.

Перспективи подальших досліджень. Вивчити чіткі показання до призначення неoad'ювантної гормонотерапії у хворих із люмінальними типами раку грудної залози.

References.

- Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2019;30(8):1194–1220. doi: 10.1093/annonc/mdz173
- Cheang MC, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J, et al. Ki-67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101(10):736–750. doi: 10.1093/jnci/djp082.
- Choi J, Gyamfi J, Jang H, Koo JS. The role of tumor-associated macrophage in breast cancer biology. *Histol Histopathol.* 2018;33(2):133-145. doi: 10.14670/HH-11-916
- Erber R, Hartmann A. Histology of Luminal Breast Cancer. *Breast Care.* 2020;15(4):327-336. doi: 10.1159/000509025
- Fedorenko ZP, Myhaylovykh YuY, Gulak LO. Epidemiologichni ta organizatsiyni peredumovy vprovagzhennya skryningu raku grudnoyi zalozy v Ukraini. *Klinichna onkologiya.* 2018;8(3):191-196.
- Li J, Yang KL, Cai YT, Tian JH, Zheng YD, Wen Y, et al. Quality assessment of global breast cancer screening guidelines. *Zhonghua Liuxingbingxue Zazhi.* 2021;42(2):219–226. doi: 10.3760/cma.j.cn1123 38-20200806-01032
- Łukasiewicz S. Breast cancer—epidemiology, risk factors, classification, prognostic markers, and current treatment strategies—an updated review. *Cancers.* 2021;13(17):4287. doi: 10.3390/cancers13174287
- Najim O, Seghers S, Sergoyne L, Van Gaver H, Papadimitriou K, Wouters K, et al. The association between type of endocrine therapy and development of estrogen receptor-1 mutation(s) in patients with hormone-sensitive advanced breast cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized trials. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer.* 2019;1872(2):188-315.
- Rakha E, Toss M, Quinn C. Specific cell differentiation in breast cancer: a basis for histological classification. *J Clin Pathol.* 2022;75(2):76–84. doi: 10.1016/j.bbcan.2019.188315
- Ren W, Chen M, Qiao Y, Zhao F. Global guidelines for breast cancer screening: A systematic review. *Breast.* 2022; 64: 85–99. doi: 10.1016/j.breast.2022.04.003
- Romero Y, Trapani D, Johnson S. National cancer control plans: a global analysis. *Lancet Oncol.* 2018;19: 546–555. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30681-8
- Schott AF, Hayes DF. Defining the Benefits of Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. *Jco.* 2012; 30(15):1747–1749. doi: 10.1200/JCO.2011.41.3161
- Schurov MF, Voloshyna NM, Pogorila TYu. Faktory prognozu u hvoryh za rannyyogo raku grudnoyi zalozy. *Klinichna hirurgiya.* 2015; 12:38-40.
- Senyutovych RV, Shumko BI, Ivaschuk OI. Suchasni rekomendatsiyi schodo skryningu raku grudnoyi zalozy. *Novi tehnologiyi termografichnogo skryningu. Klinichna ta eksperymentalna patologiya.* 2020;19(1):91-96. http://nbuv.gov.ua/UJRN/kep_2020_19_1_16
- Siegel RL. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin.* 2022;72(1):7–33.
- Smolanka II, Lyashenko AO, Sydoruk OI. Osoblyvosti otsinky efektyvnosti neoadyuvantnogo likuvannya patsientok iz nabryakovymy formamy raku grudnoyi zalozy. *Klinichna onkologiya.* 2016; 4:10-12. http://nbuv.gov.ua/UJRN/klinonk_2016_4_4
- Youlten DR, Cramb SM, Dunn NA, Muller JM, Pyke CM, Baade PD. The descriptive epidemiology of female breast cancer: an international comparison of screening, incidence, survival and mortality. *Cancer Epidemiol.* 2012;36(3):237-248. doi: 10.1016/j.canep.2012.02.007

UDC 616-08+615.28+616-006.6+618.19 ANALYSIS OF NEOADJUVANT TREATMENT OF HORMONE-DEPENDENT FORMS OF BREAST CANCER (STAGE I-III): RETROSPECTIVE ANALYSIS

S.M. Ivkov², F.V. Andriiv^{1,2}, Yu.V. Stinskyi²,
A.S. Zhukovych², I.A. Dmytrenko, A.E. Kryzhanivska^{1,2}

¹Ivano-Frankivsk National Medical University, Department of Oncology, Ivano-Frankivsk, Ukraine
²KNP "Prykarpattia Clinical Oncology Center" Ivano-Frankivsk Regional Council, Department of Hormone-Dependent Tumors in Women, Ivano-Frankivsk, Ukraine
ORCID ID: 0009-0001-3871-6325,
e-mail: mika.ivkov1111@gmail.com
ORCID ID: 0000-0002-4905-5497,
e-mail: romalina87@gmail.com
ORCID ID: 0000-0002-6705-4399,
e-mail: stinskyi@ukr.net
ORCID ID: 0009-0005-1232-0292,
e-mail: nastyazhukovych@gmail.com
ORCID ID: 0000-0012-1704-3245,
e-mail: altmed.igor@gmail.com
ORCID ID: 0000-0001-7720-7374,
e-mail: akryzhanivska@ifnmu.edu.ua

Abstract. There is a global increase in the incidence of breast cancer, with incidence rates almost four times higher in developed countries than in less developed countries, highlighting that significant differences in lifestyle may play an important role. In recent years, various methods of treatment have appeared in the era of breast cancer. Breast cancer is a heterogeneous disease in which genetic and environmental factors are involved.

Breast cancer is difficult to treat due to its inherent heterogeneity in the molecular, phenotypic and functional characteristics of the patient's tumor of note, the incidence of estrogen receptor-positive breast cancer is

increasing, suggesting that an estrogen-dependent mechanism links adverse lifestyle factors to this most common subtype of breast cancer. Breast cancer is known to be a heterogeneous disease that can be classified using several clinical and pathological features. Different subtypes can be defined by using genetic array testing or approaches using immunohistochemical analyses. Some of the most important factors that are related to prognosis are tumour size, histologic grade, nodal status, estrogen and progesterone receptors (ER, PR), human epidermal growth factor receptor type 2 (HER2) expressions and proliferation marker Ki-67. The very high prevalence of breast cancer makes it necessary to make this topic more relevant and analyze the connection of this disease with hormones, the feasibility of neoadjuvant exposure with chemotherapy drugs or hormone therapy, as well as as a subject choice of surgical treatment at the 1st stage. According to the molecular genetic classification, the following types of breast cancer are distinguished in most studies: luminal type A, which is characterized by the expression of estrogen receptors (ER) and/or progesterone (PR), the absence of receptors of the second type (HER2/neu); luminal type B – ER and/or PR positive, presence of HER2/neu expression; 115 cases of luminal A- and B-type luminal A- and B-type patients at the BC I-III who received comprehensive treatment at the KNP PCOC IF RC during 2023 were retrospectively analyzed. The age of the patients varied in the range of 28-87 years, the average was 60+ years. The

number of patients with luminal type A was 85, and 30 with luminal B. 35 patients received neoadjuvant chemotherapy treatment, 15 received neoadjuvant hormone therapy. 65 patients were operated on in the first stage. Based on the data of the study, the correspondence of obtaining a certain degree of pathomorphosis (I-IV stage) to the immunohistochemical, morphological type and treatment scheme was analyzed.

Goal. To study and evaluate the effectiveness of neoadjuvant chemotherapeutic treatment in patients with hormone-dependent forms of BC.

Materials and methods. A retrospective analysis of the stages of treatment was performed in 115 patients at the BC I-III stage, luminal A- and B-types, who received complex treatment in the PKOC IF OR during 2023.

The results. The use of neoadjuvant, chemotherapeutic, and hormonal treatment regimens was analyzed according to immunohistochemical and morphological types, stages, and degrees of tumor differentiation.

Conclusions. As a result of the conducted research on the reception of preoperative systemic treatment by patients with hormone-dependent BC, we were able to evaluate the correspondence of the obtained pathomorphoses to the received treatment scheme.

Keywords: breast cancer, luminal A-type, luminal B-type, neoadjuvant treatment, hormone therapy, pathomorphosis, chemotherapy, surgical treatment.

Стаття надійшла в редакцію 11.03.2024 р.

Стаття прийнята до друку 18.06.2024 р.

DOI: 10.21802/artm.2024.2.30.57
УДК 616-006+616-006.6+618.19

АНАЛІЗ МЕТАХРОННИХ ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИН У ПАЦІЄНТОК НА РАК ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ

С.В. Костелей, О.В. Кисилиця, І.В. Витриховська, І.Т. Дрінь, Р.А. Грицик, І.Б. Дяків

*Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра онкології,
м. Івано-Франківськ, Україна*

ORCID ID: 0009-0003-8459-7958, e-mail: kosteley2000@icloud.com

ORCID ID: 0009-0001-9477-1222, e-mail: kysylytsya19@gmail.com

ORCID ID: 0009-0009-7073-4433, e-mail: vyshynska.iv@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-9311-734, e-mail: drin3050@gmail.com

ORCID ID: 0000-0003-3592-2606, e-mail: grytsyk95@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-3173-7529, email: idiakiv@ifnmu.edu.ua

Резюме. Рак грудної залози (РГЗ) посідає перше місце серед усіх злоякісних новоутворень жіночого населення.

Міжнародне агентство ВООЗ із дослідження раку (IARC) прогнозує до 2050 року значне збільшення захворюваності на рак і подвоєння летальних випадків.

У структурах злоякісних новоутворень полінеоплазії займають у середньому 2,47%, і їхня частка продовжує зростати. Серед жінок найбільш уразливою до первинно-множинних злоякісних пухлин є репродуктивна система. Найчастіше спостерігаємо поєднання гормонально-залежних утворень (раку грудної залози (РГЗ), тіла матки (РТМ) і яйників (РЯ)) із раком товстої кишки (РТК) та шлунка (РШ)). Вагомий вплив на це явище мають хвороби цивілізації.

Мета дослідження. Проаналізувати метакхронні неоплазії в пацієнток на рак грудної залози.

Матеріали і методи. Ретроспективно досліджено 73 пацієнтки з метакхронними полінеоплазіями, які лікувалися в КНП «ПКОЦ ІФ ОР» із 2019 по 2023.

Результати. У структурі пацієнток на первинно-множинний РГЗ переважали працездатні жінки (50-59 років) з метакхронними РТМ, РЯ, РТК чи РШ (44%). Рак тіла матки й товстої кишки здебільшого діагностували через 10 років (33,33% і 52,17% відповідно), рак шлунка – упродовж року (40%), а рак яйника – за 5 років (50%). Згадані метакхронні пухлини здебільшого виникали в пацієнток на первинно-діагностований РГЗ ПА-ІІВ стадії. РТМ і РЯ найчастіше асоціюються з люмінальним В типом РГЗ (38,89% і 57,14% відповідно), а РТК – з люмінальним А (44,45%). РШ однаково пов'язаний з люмінальним В і Her2/неу-позитивним підтипами (по 50%).

Висновки. Необхідне надалі вивчення взаємозв'язку між раком грудної залози та метакхронними раками тіла матки, яйника, товстої кишки й шлунка. Отримані знання варто спрямувати на покращення програм скринінгу та ранньої діагностики раку грудної залози й полінеоплазій. Беручи до уваги всі ключові фактори, варто спробувати розробити алгоритм підрахунку ризику метакхронних пухлин у пацієнток на первиннодіагностований рак грудної залози.

Ключові слова: рак грудної залози, первинно-множинні злоякісні пухлини, полінеоплазії, метакхронний рак, репродуктивна система жінки, рак тіла матки, рак яйника, рак товстої кишки, рак шлунка.

Вступ. Рак грудної залози (РГЗ) посідає перше місце в структурі онкологічної захворюваності та смертності серед жіночого населення. В Україні за 2023 рік зареєстровано 12582 нових випадків захворювань на РГЗ [1], що становить 23,7% від усіх злоякісних новоутворень у жінок [2].

За прогнозами агентства ВООЗ із дослідження раку (IARC), до 2050 року у світі буде зафіксовано понад 35 мільйонів нових випадків раку, що на 77% перевищуватиме показники 2022 року, а кількість летальних випадків подвоїться до понад 18 мільйонів [3].

Первинно-множинні злоякісні пухлини (ПМЗП або полінеоплазії) – це явище одночасного чи по чергового утворення двох і більше незалежних одна від одної пухлин, які мають різну локалізацію, гістологічну будову та дають самостійні метастази. ПМЗП відповідно до терміну їх виявлення поділяють на такі види: синхронні, при яких другу пухлину діагностують упродовж 6 місяців після підтвердження першої,

та метакхронні, при котрих друге новоутворення знаходить вияв після 6 місяців [4]. За спостереженнями лікарів і науковців, метакхронні полінеоплазії всіх локалізацій переважають над синхронними.

Частота первинно-множинних злоякісних пухлин (ПМЗП), за відомостями численних досліджень, становить у середньому 2,47% і, на думку багатьох авторів, зростає за останні десятиліття [5]. В той же час розвивається онкологія, що змушує лікарів удосконалювати надання медичної допомоги пацієнтам, хворим на полінеоплазії.

Етіологія та патогенез ПМЗП – яскравий приклад сучасної поліетіологічної теорії канцерогенезу. Значущий внесок у розвиток полінеоплазій чинить схильність самого організму до утворення пухлин – канкрофілія. За деякими даними, у 5-10% хворих, які вижили після лікування першого раку, злоякісний процес розвивається в іншому органі чи тканині. Цей синдром канкрофілії пов'язаний із гормонально-

метаболічними змінами й порушеннями в імунній системі, які підвищують ризик злоякісної трансформації клітин під впливом хронічних сублетальних чинників, створюють сприятливі умови виживаності та прогресії пухлинних клонів. Також існує група метахронних пухлин, індукованих хіміопроменевою терапією (ХПТ), яка здійснює як генетичний, так й епігенетичний вплив на геном клітин-попередників нового раку [6].

Зважаючи на зростання захворюваності на рак грудної залози й полінеоплазії, постає логічне питання: “Чи є між ними взаємозв’язок?”

Частота поліорганичних неоплазій у хворих із уперше виявленим РГЗ становить приблизно 7,6%. Якщо ж розглянути структуру первинно-множинних злоякісних пухлин жіночої репродуктивної системи, можна виділити три основні синдроми: гормонозалежні, радіоіндуковані та ВПЛ-асоційовані полінеоплазії [7]. За даними літератури, у віці 41-60 років поєднання гормонозалежних карцином, раку грудної залози, тіла матки і яйника трапляється значно частіше. Провідну роль у їх виникненні відіграють два фактори: ендокринно-обмінні порушення та генетична схильність. Перший безпосередньо пов’язаний із біологічною й гормональною перебудовою жіночого організму.

Також відомо, що вищезгадані гормонально-залежні новоутворення часто поєднуються з раком товстої кишки (РТК). Частка цих полінеоплазій посідає далеко не останнє місце серед різноманітних поєднань ПМЗП і цим самим розширює наукову цікавість до вказаної проблеми.

Розвиток пухлини визначається специфічними змінами на рівні геному клітини й на рівні гормонально-метаболічного стану організму. Основним спільним фактором для всіх вищезгаданих новоутворень є латентна або явна хронічна гіперестрогенемія. Значущості набуває гіперактивність гіпоталамо-гіпофізарної системи, що призводить до надлишкової секреції пролактину, гормону росту, кортизолу й естрогену (Е) в умовах, коли останньому не протистоїть адекватний вміст прогестерону (П) [5]. Не менш важливим джерелом гіперсекреції Е є гіперплазія яйників. Також гіперестрогенія може посилюватися при ожирінні, що відповідає концепції ролі надлишку жирової тканини в збільшенні загального пулу Е (особливо в постменопаузальний період) завдяки конверсії андростендіону в естрон. Окрім посилення проліферативної активності у тканинах-мішенях, ендогенні чи то екзогенні естрогени та продукти їхнього метаболічного розпаду здатні викликати пошкодження ДНК і цим самим здійснювати генотоксичний вплив.

Цей комплекс змін найбільш виражений при І патогенетичному типі раку тіла матки, оваріальному й наднирниковому типі раку грудної залози. Встановлено, що ще за кілька років до появи РГЗ помітне підвищення в крові вільного естрадіолу. Крім того, показано: концентрація естрогену в тканині злоякісної пухлини грудної залози значно вища, ніж у сироватці крові. У хворих на рак яйника також виявляють ознаки гіперестрогенії, що проявляється гіперплазією ендометрію та матковими кровотечами. У розвитку РЯ можлива участь гонадотропних гормонів, зокрема лютеїнізувального гормону (ЛГ) гіпофіза. Не є винятком:

підвищення рівня ЛГ пов’язане з дією Е, які збільшують чутливість клітин гіпофіза до ЛГ рилізінг гормону. Цікавим постає виявлення рецепторів до естрадіолу в ракових пухлинах товстої кишки, що дозволяє припустити вплив гіперестрогенізації як канцерогенного фактору при розвитку й цієї хвороби [5].

Метаболічні зрушення у хворих зі злоякісними пухлинами жіночої статеві системи, зокрема ПМЗП, знаходять вияв через схильність до гіперліпідемії, реактивної гіперінсулінемії та порушення толерантності до глюкози. При виникненні РЯ у складі полінеоплазій основні зміни концентруються в репродуктивному гомеостазі, а при поєднанні з РТК – переважають метаболічні порушення.

Згадані ендокринні порушення (ожиріння й цукровий діабет), а ще ановуляцію та безпліддя називають хворобами цивілізації. Згідно з інформацією з літератури, за останні 15 років вони призвели до подвоєння захворюваності на РГЗ та РТМ і до помітного росту захворюваності на РЯ і РТК.

Простежено генетичну спільність між раком грудної залози, тіла матки, яйника, товстої кишки й раком шлунка (РШ) у сім’ях хворих на ПМЗП. До останніх можна віднести не лише органоспецифічну схильність до РГЗ, а також спадковий РГЗ і РЯ з порушенням у генах BRCA1, BRCA2 і p53, синдроми Li-Fraumeni, Lynch1 та Toor-Muir.

Прогноз при синдромі гормонозалежних ПМЗП багато в чому визначається рівнем експресії рецепторів прогестерону (РП). Для РГЗ і РТМ цей показник позитивно корелює зі ступенем морфологічного диференціювання пухлин і їх гормоночутливістю. Для РЯ рівень РП пов’язують із тривалістю ремісії захворювання. Рецептори прогестерону синтезуються в клітині під впливом естрогенів. Таким чином, на етапі канцерогенезу симптомокомплекс порушень репродуктивного й енергетичного гомеостазу підвищує ризик РТМ, РГЗ, РЯ. Разом із тим на етапі прогресії та метастазування роль цього симптомокомплексу змінюється на діаметрально протилежну, зумовлюючи більшу гормоночутливість і гормонозалежність як солітарних, так і ПМЗП, і, таким чином, їх меншу автономність і агресивність. Саме тому застосування антиестрогенної гормональної терапії (антагоністів естрогенів, інгібіторів ароматази чи аналогів гонадотропін-рилізінг гормону) достовірно знижує ризик розвитку метахронних гормонозалежних полінеоплазій [7].

Отже, полінеоплазії при яких поєднуються РГЗ, РТМ, РЯ, РТК і РШ, посідають чільне місце в структурі первинно-множинних злоякісних пухлин серед жіночого населення. Вивчення їхньої гормонально-метаболічної та генетичної спорідненості дозволить покращити менеджмент цих захворювань і знизити інвалідизацію жіночого населення.

Мета дослідження. Проаналізувати метахронні неоплазії в пацієнток на рак грудної залози (РГЗ).

Матеріали і методи. Ретроспективно досліджено 73 пацієнтки на РГЗ, які отримували комплексне лікування у КНП “Прикарпатський клінічний онкологічний центр Івано-Франківської обласної ради” з 2019 по 2023. До уваги бралися саме ті хворі, котрі зіткнулися з первинно-множинними злоякісними пухлинами.



Рис. 1. Динаміка захворюваності на РГЗ в Івано-Франківській області з 1995 по 2021.

Результати дослідження. Спершу ознайомилися з динамікою захворюваності на рак грудної залози в Івано-Франківській області з 1995 по 2021.

Графік на рис. 1 ілюструє зростання показника впродовж останніх 27 років, що акцентує на актуальності проблеми. Так, у 1995 захворюваність становила 24,4, а у 2021 – 55,0 на 100 тис. жіночого населення.

Серед 8435 пацієток, яким у 1995-2021 роках діагностували рак грудної залози, в 247 хворих розвинувся інший метакронний рак. Питома частка останнього, згідно з підрахунками, становила 2,928%.

Вирішено проаналізувати структуру неоплазій, які метакронно виникали в пацієток на РГЗ. Для обчислення взято дані за останніх 5 років (2019-2023).

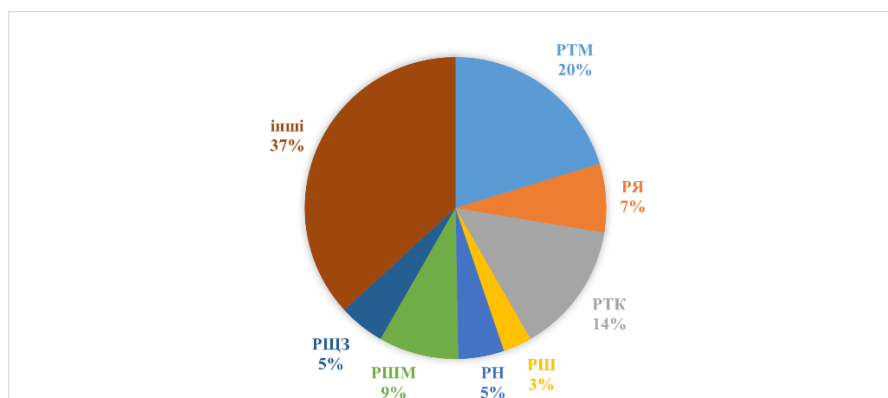


Рис. 2. Структура метакронних полінеоплазій у пацієток на РГЗ (2019 – 2023 роки).

Згідно із секторною діаграмою, рак тіла матки (РТМ) становить 20%, рак яйника (РЯ) – 7%, рак товстої кишки (РТК) – 14%, рак шлунка (РШ), рак нирки (РН) – 5%, рак шийки матки (РШМ) – 9%, рак щитоподібної залози – 5% та інші – 37%. До останніх належать злоякісні новоутворення таких локалізацій, як: вульва, стравохід, печінка, підшлункова залоза, сечовий міхур, шкірні покриви, кров, легеня, губа, лімфоїдна тканина, головний мозок і заочеревинна клітковина. Найбільшу частку в структурі метакронних неоплазій серед хворих на РГЗ займають РТМ, РЯ, РТК і РШ (разом 44%).

Зважаючи на їх метаболічно-гормональну й генетичну спорідненість, для подальшого аналізу взято пацієток на рак грудної залози, які зіткнулися саме з чотирма останніми метакронними раками.

Загальна кількість таких хворих у дослідженні становила 73 людини. Їх розподілено на дві групи: до I-ої віднесено жінок з РТМ і РЯ (n=45), до II-ої – пацієток з РТК і РШ (n=28).

З'ясовано терміни виникнення чотирьох вищезгаданих метакронних неоплазій у жінок із аналізованих груп.

Таблиці 1 та 2 показують, що в пацієток на рак грудної залози метакронний рак тіла матки чи товстої кишки здебільшого виникав через 10 років (33,33% і 52,17% відповідно). Рак шлунка найчастіше діагностували протягом року (40%), а рак яйника – за 5 років (50%).

Наступний крок дослідження полягав у підрахунку вікової структури аналізованих груп хворих.

Таблиця 1

Термін виникнення метакронного раку тіла матки та яйника в пацієток на рак грудної залози

Термін виникнення (у роках)	Рак тіла матки (%)	Рак яйника (%)
< 1	21,18%	25%
1–3	9,09%	8,32%
3–5	6,1%	16,68%
5–10	30,3%	25%
> 10	33,33%	25%

Таблиця 2

Термін виникнення метакронного раку товстої кишки та шлунка в пацієток на рак грудної залози

Термін виникнення (у роках)	Рак товстої кишки (%)	Рак шлунка (%)
< 1	21,73%	40%
1–3	8,7%	20%
3–5	8,7%	20%
5–10	8,7%	0%
> 10	52,17%	20%

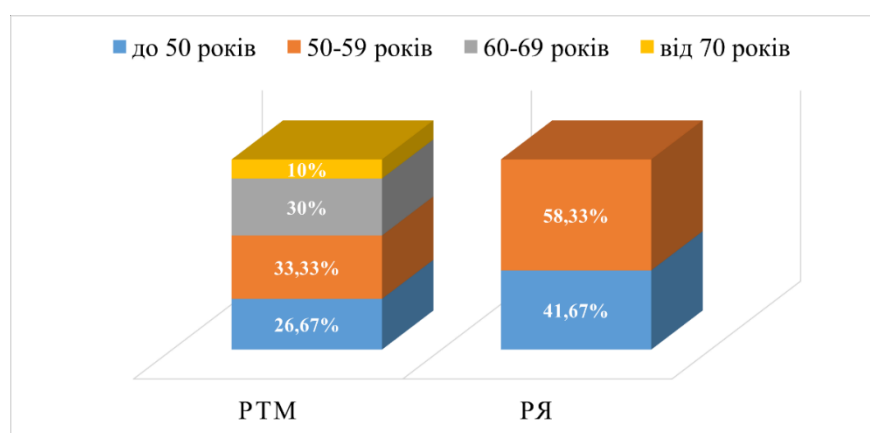


Рис. 3. Вікова структура пацієток на рак грудної залози, у яких розвинувся метакронний рак тіла матки чи яйника.

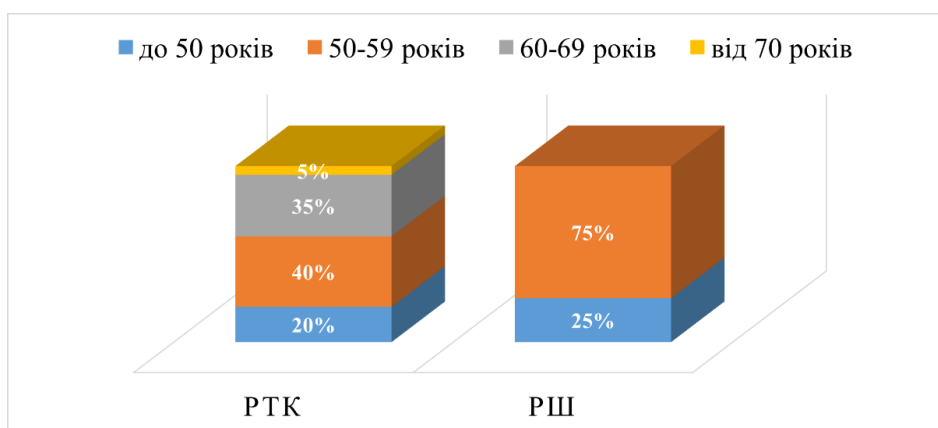


Рис. 4. Вікова структура пацієток на рак грудної залози, у яких розвинувся метакронний рак товстої кишки чи шлунка.

Рисунки 3 і 4 ілюструють, що з первинно-множинним раком грудної залози жінки з I та II груп зазвичай стикалися у віці від 50 до 59 років. Це працездатне населення зазнає інвалідизації, що несе для держави фінансові збитки.

Проведено й проаналізовано розподіл досліджуваних хворих на рак тіла матки, яйника, товстої кишки й шлунка за стадією первинно-діагностованого раку грудної залози.

У таблицях 3 і 4 видно, що метакронні РТМ, РЯ і РТК здебільшого виникали в пацієток на первинно-діагностований РГЗ ПА-ІІВ стадії (54,17%, 58,33% і 50% відповідно). Статистично достовірних даних про метакронний РШ наразі не отримано; для кращої оцінки потрібно збільшити вибірку пацієток.

Насамкінець, зважаючи на імуногістохімічні показники, проведено аналітику досліджуваних пацієток щодо молекулярного підтипу раку грудної залози.

Таблиця 3

Розподіл досліджуваних хворих на рак тіла матки та яйника за стадією РГЗ

Стадія раку грудної залози	Пацієнти з метакронним раком тіла матки	Пацієнти з метакронним раком яйника
IA - IB	20,83%	16,67%
IIA - IIB	54,17%	58,33%
IIIA - IIIC	25%	16,67%
IV	0%	8,33%

Таблиця 4

Розподіл досліджуваних хворих на рак товстої кишки та шлунка за стадією РГЗ

Стадія раку грудної залози	Пацієнти з метакронним раком товстої кишки	Пацієнти з метакронним раком шлунка
IA - IB	31,25%	33,33%
IIA - IIB	50%	33,33%
IIIA - IIIC	12,5%	33,33%
IV	6,5%	0%

Таблиця 5

Розподіл досліджуваних хворих на рак тіла матки та яйника за молекулярним підтипом РГЗ

Молекулярний підтип раку грудної залози	Пацієнти з метакронним раком тіла матки	Пацієнти з метакронним раком яйника
Люмінальний А	33,33%	0%
Люмінальний В	38,89%	57,14%
Her2/neu-позитивний	11,11%	28,57%
Тричі негативний	16,67%	14,29%

Таблиця 6

Розподіл досліджуваних хворих на рак товстої кишки та шлунка за стадією РГЗ

Молекулярний підтип раку грудної залози	Пацієнти з метакронним раком товстої кишки	Пацієнти з метакронним раком шлунка
Люмінальний А	44,45%	0%
Люмінальний В	22,22%	50%
Her2/neu-позитивний	22,22%	50%
Тричі негативний	11,11%	0%

Таблиці 5 і 6 демонструють, що раки тіла матки, яйника й товстої кишки найчастіше асоціюються з гормонозалежними підтипами раку грудної залози: РТМ і РЯ – з люмінальним В (38,89% і 57,14% відповідно), а РТК – із люмінальним А (44,45%). РШ однаково пов'язаний із люмінальним В і Her2/neu-позитивними підтипами (по 50%).

Висновки. У структурі пацієнок на первинно-множинний рак грудної залози переважають метакронні раки тіла матки, яйника, товстої кишки та шлунка. Згідно з нашими дослідженнями, частка таких хворих становить 44%.

До цих полінеоплазій найвразливішими за віком виявилися жінки 50-59 років, що належать до працездатного населення. Метакронні пухлини здебільшого діагностували в пацієнок на первинний РГЗ ІІА-ІІВ стадії. Рак тіла матки й товстої кишки найчастіше виникав через 10 років (33,33% і 52,17% відповідно), рак шлунка – протягом року (40%), а рак яйника – за 5 років (50%).

Раки тіла матки, яйника й товстої кишки найчастіше асоціюються з гормонозалежними підтипами раку грудної залози: РТМ і РЯ – з люмінальним В (38,89% і 57,14% відповідно), а РТК – з люмінальним А (44,45%). РШ однаково пов'язаний із люмінальним В і Her2/neu-позитивними підтипами (по 50%).

Отримані результати доводять, що необхідне подальше вивчення взаємозв'язку між раком грудної залози та метакронними раками тіла матки, яйника, товстої кишки й шлунка. Потрібно більше уваги звернути на генетичні фактори, вплив гіперестрогенії, цукрового діабету, ожиріння й інших супутніх нозологій.

Перспективи подальших досліджень. Отримані знання варто спрямувати на покращення програм скринінгу й ранньої діагностики як раку грудної залози, так і полінеоплазій. Враховуючи всі ключові фактори, варто спробувати розробити алгоритм підрахунку ризику метакронних пухлин у пацієнок на первинно-діагностований рак грудної залози.

References.

- Rak v Ukraini, 2022 – 2023. Zakhvoryuvanist, smertnist, pokaznyky diyalnosti onkolohichnoyi sluzhby. Byuletyn Natsionalnoho kantser-reyestru Ukrainy. Kyiv; 2024; 25:74. http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_25/index.htm#dodatky
- Bawden A. Global cancer cases to rise by more than 75% by 2050, WHO predicts. The Guardian. 2024 Feb 1. <https://www.theguardian.com/society/2024/feb/01/global-cancer-cases-to-rise-by-more-than-75-by-2050-who-predicts>

3. Abdurasulov DM, Nikishin KE. Pervynno-mnozhyhnyi pukhlyny. Tashkent: Medytsyna; 1968. 652p.
4. Shchepotin IB, Zotov OS, Enhel OT. Pervynno-mnozhyhnyi zloyakisni pukhlyny orhaniv zhinochoyi reprodutyvnoyi systemy. Onkolojiya. 2009; 11(4):249-53.
5. Fang J. Rak. Novyy pidkhid u doslidzhenni khvoroby / per. z anhl. Yatsyuk N. Kyiv: Laboratoriya; 2021. 319p.
6. Sorkin VM. Diahnostyka, klinika, factory ryzyku, taktyka likuvannya pry pervynno-mnozhyhnykh zloyakisnykh poliorhannykh neoplaziyakh u khvorykh na rak molochnoyi zalozy [avtoreferat dysertatsiyi]. Simferopol: Krym derzh med un-t; 2004. 36p.
7. Sorkin VM. Kliniko-henealohichnyy analiz rodovodiv pry mnozhyhnykh zloyakisnykh pukhlynakh z urazhennyam hrudnoyi zalozy. Onkolojiya. 2001; 4(3):257-9.

UDC 616-006+616-006.6+618.19

ANALYSIS OF METACHRONOUS MALIGNANT DISEASES IN BREAST CANCER PATIENTS

S.V. Kosteley, O.V. Kysylytsia, I.V. Vytrykhovska, I.T. Drin, R.A. Hrytsyk, I.B. Dyakiv

*Ivano-Frankivsk National Medical University,
Department of Oncology, Ivano-Frankivsk, Ukraine*
ORCID ID: 0009-0003-8459-7958,
e-mail: kosteley2000@icloud.com
ORCID ID: 0009-0001-9477-1222,
e-mail: kysylytsya19@gmail.com
ORCID ID: 0009-0009-7073-4433,
e-mail: vyshynska.iv@gmail.com
ORCID ID: 0000-0002-9311-734,
e-mail: drin3050@gmail.com
ORCID ID: 0000-0003-3592-2606,
e-mail: grytsyk95@gmail.com
ORCID ID: 0000-0002-3173-7529,
email: idiakiv@ifnmu.edu.ua

Abstract. Breast cancer (BC) ranks first among all malignant neoplasms in the female population.

The World Health Organization's International Agency for Research on Cancer (IARC) predicts that by 2050, more than 35 million new cases of cancer will be recorded (77% more than in 2022), and the number of fatalities will double to over 18 millions.

In the structure of malignant neoplasms, polyneoplasia accounts for an average of 2.47%, and according to many authors, its share has been increasing in recent decades. Among women, the reproductive system is the most vulnerable to primary multiple malignant tumors. It should be mentioned that the most common combinations are hormone-dependent formations (breast cancer (BC), uterine cancer (UC), and ovarian cancer (OC)) with colorectal cancer (CRC) and gastric cancer (GC). Diseases

of civilization, which have engulfed the planet over the past 15 years, have had a significant impact on this phenomenon.

Objective of the study. To analyze cases of metachronous neoplasia in patients with breast cancer, including age structure, the timing of the second neoplasm occurrence, distribution by stage, and molecular subtype of BC.

Materials and methods. A retrospective study of 73 patients with breast cancer who received comprehensive treatment at the KNP "Prykarpattia Clinical Oncology Center of the Ivano-Frankivsk Regional Council" from 2019 to 2023 was conducted. Only those patients who faced primary multiple malignant tumors were considered.

Results. From 2019 to 2023, the structure of patients with primary multiple BC was dominated by those with metachronous EC, OC, CRC, or GC (44%). In patients with breast cancer, metachronous endometrial or colorectal cancer mostly occurred after 10 years (33.33% and 52.17%, respectively). Gastric cancer was most often diagnosed within one year (40%), and ovarian cancer within 5 years (50%). Women aged 50 to 59 years (working-age population) were usually affected by primary multiple breast cancer. Metachronous EC, OC, and CRC mostly occurred in patients with primary diagnosed stage IIA-IIB BC (54.17%, 58.33%, and 50%, respectively). Statistically significant data on metachronous GC have not yet been obtained. Endometrial, ovarian, and colorectal cancers are most often associated with hormone-dependent subtypes of breast cancer: EC and OC with luminal B (38.89% and 57.14%, respectively), and CRC with luminal A (44.45%). GC is equally associated with luminal B and Her2/neu-positive subtypes (50% each).

Conclusions. Metachronous tumors of the uterus, ovary, colon, and stomach were mostly diagnosed in women aged 59-59, who belong to the working population. Based on our analysis we can consider that uterine and colon cancer more often occurred after 10 years, gastric cancer within one year and ovarian cancer within 5 years.

The obtained results demonstrate the necessity for further study of the relationship between breast cancer and metachronous cancers of the uterus, ovary, colon, and stomach. More attention should be paid to genetic factors, the impact of hyperestrogenism, diabetes mellitus, obesity, and other concomitant nosologies.

The acquired knowledge should be directed towards improving screening programs and early diagnosis for both breast cancer and polyneoplasia. Considering all key factors, an attempt should be made to develop an algorithm for calculating the risk of metachronous tumors in patients with primary-diagnosed breast cancer.

Keywords: breast cancer, primary multiple malignant tumors, polyneoplasia, metachronous cancer, female reproductive system, uterine body cancer, ovarian cancer, colorectal cancer, stomach cancer.

Стаття надійшла в редакцію 22.05.2024 р.
Стаття прийнята до друку 18.06.2024 р.

DOI: 10.21802/artm.2024.2.30.63
УДК 616-071+616-006.6+616.348+616.351

ОПТИМІЗАЦІЯ ДІАГНОСТИКИ ЛІМФОГЕННОГО МЕТАСТАЗУВАННЯ У ХВОРИХ НА РАК ОБОДОВОЇ КИШКИ ЗА ДОПОМОГОЮ ПРОМЕНЕВИХ МЕТОДІВ ОБСТЕЖЕННЯ

С.В. Маліборська, В.В. Голотюк

*Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра онкології,
м. Івано-Франківськ, Україна,
ORCID ID: 0000-0002-4090-8836, e-mail: svetamaliborska13@gmail.com;
ORCID ID: 0000-0003-4798-6893, e-mail: golotiuk1@ukr.net*

Резюме. Удосконалити діагностику метастатичного ураження лімфатичних вузлів у хворих на рак ободової кишки згідно з результатами променевиx методів обстеження.

Матеріали і методи. Проаналізовано та систематизовано результати комп'ютерної томографії з внутрішньо-вентним контрастуванням у 68 хворих на рак ободової кишки, які проходили обстеження та лікування протягом 2019-2021 років на базі КНП «Прикарпатський клінічний онкологічний центр Івано-Франківської обласної ради». У дослідженні брали участь хворі на колоректальний рак (T2-3N0-2M0) II-III стадії без ускладненого перебігу, стадіювання проводилось згідно з системою оцінювання TNM. Усі хворі отримали лікування згідно з рекомендацією NCCN. Хірургічне лікування виконували в стандартному об'ємі з видаленням усіх груп регіонарних лімфатичних вузлів (D2-лімфодисекція). З метою визначення стадії захворювання до початку хірургічного лікування виконували комп'ютерну томографію органів грудної клітки, черевної порожнини та малого тазу з в/в контрастуванням. Було проаналізовано такі прогностичні критерії, як: розмір, форму, структуру лімфатичних вузлів, а також особливості накопичення ними контрасту. Після операції проводили патогістологічне дослідження не менше 12 лімфатичних вузлів. На основі результатів морфологічного заключення хворих було розділено на 2 групи: з відсутністю (група А) чи наявністю (група В) метастатичного ураження регіонарних лімфатичних вузлів.

Результати. При використанні променевиx методів обстеження для доопераційного стадіювання лімфогенного метастазування у хворих на рак ободової кишки, згідно з отриманими даними є візуалізація їх сферичної форми та інтенсивного накопичення контрасту, що збільшують вірогідність лімфогенного метастазування у 3,61 та 4,25 разів відповідно.

Під час оцінки специфічних ознак ураження лімфатичного вузла (структура та форма) у хворих на рак ободової кишки порогове значення логістичної функції Р склало 77,0%. Чутливість і специфічність моделі при такому пороговому значенні склали 56,3% і 84,4% відповідно. Чутливість та специфічність комп'ютерної томографії у хворих на рак ободової кишки склали 79% та 33% відповідно.

Висновки. Оцінка ураження лімфатичних вузлів, а відповідно й стадіювання хворих на рак ободової кишки на передопераційному етапі лікування залишається недостатньо ефективною.

Ключові слова: колоректальний рак, рак ободової кишки, комп'ютерна томографія, лімфатичні вузли, діагностика раку, тактика лікування раку, кишка, метастази.

Вступ. Колоректальний рак протягом багатьох років посідає третє місце у світі за частотою серед усіх злоякісних захворювань [1]. В Україні колоректальний рак впевнено займає 4-5 місце у структурі загальної онкологічної захворюваності. За останні 30 років захворюваність зросла більше, ніж у 4 рази, а щорічний приріст становить близько 4 % [2]. Загалом близько 71% пухлин колоректального раку локалізуються в ободовій кишці та 29% - у прямій кишці [3].

Одним із найважливіших аспектів вибору тактики лікування хворих на РОК є передопераційне стадіювання за допомогою променевиx методів обстеження [4, 5, 6]. Близько 20–25% пацієнтів хворих на РОК мають віддалені метастази при первинній діагностиці. У 18% пацієнтів після радикального лікування розвивається локорегіонарний рецидив або віддалені метастази [7]. Ці дані наштовхують на пошук та переоцінку методів дослідження, адже неправильне передопераційне стадіювання приводить до вибору неадекватної тактики лікування та зменшення тривалості життя пацієнтів. Оцінка стану лімфатичних вузлів є

однією з найважливіших при визначенні стадії захворювання, оскільки їх метастатичне ураження є потужним несприятливим прогностичним фактором виживання хворих [8, 9].

У хворих на РОК у переважній більшості метастазування відбувається лімфогенно та/чи гематогенно [10]. Після радикального хірургічного лікування у пацієнтів можуть з'явитися місцеві рецидиви, які виникають на місці первинної хірургічної резекції, або ж регіонарні рецидиви – у дренажних лімфатичних вузлах [11, 12].

Незважаючи на тривалий час застосування комп'ютерної та магнітно-резонансної томографії в діагностиці РОК, досі немає єдиного консенсусу щодо того: які критерії оцінки лімфатичних вузлів слід застосовувати для визначення їх метастатичного ураження [13]. Нещодавно була введена нова концепція оцінки лімфовузлів за системою NODE-RADS, при якій лікар-рентгенолог керується трьохрівневою блок-системою, що включає розмір, структуру та оцінку форми лімфовузла. Визначення результатів

візуалізації для двох запропонованих категорій оцінки «розмір» і «структура» об'єднані в категорії оцінки від 1 («дуже низька ймовірність») до 5 («дуже висока ймовірність»). Розмір лімфатичного вузла по короткій осі згідно з такою системою оцінювання вважається нормальним до 10 мм, для мезоректальних – до 5 мм, натомість, об'ємним вважається лімфатичний вузол, який більший за 30 мм по короткій чи довгій осі, що значно збільшує ймовірність його метастатичного ураження [14].

Дещо інші критерії ураження лімфатичного вузла пропонує система оцінювання RECIST v1.17., згідно з якою оцінюється лише розмір лімфовузла по короткій осі. Якщо констатується довжина короткої осі від 10 до 15 мм, то це корелює з більшою ймовірністю ураження лімфатичного вузла [15]. Проте розмір вузла є відносно поганим прогностичним критерієм оцінки, адже за різними даними від 20-94% уражених лімфовузлів матимуть розмір до 5 мм, натомість розмір 10-15 мм при локально поширеному раку може бути наслідком реактивних змін [16]. Дослідники Джина Браун та колеги встановили широке перекриття розмірів між морфологічно доброякісними (2-10 мм) та злоякісними (3-15 мм) лімфатичними вузлами [17]. Крім того, немає єдиної думки щодо того, в якій осі слід вимірювати лімфатичні вузли – в аксіальній чи краниокаудальній. Отже, на теперішній час питання встановлення меж розмірів між фізіологічними та патологічними лімфатичними вузлами залишається дискусійним [18, 19].

Поширеним є твердження щодо оцінки інтенсивності накопичення контрасту як одного з найбільш достовірних критеріїв оцінки метастатичного ураження лімфатичних вузлів [20]. Проте жодне з досліджень не змогло встановити найбільш достовірні критерії ураження лімфовузлів. Для підвищення чутливості та специфічності інструментальних методів обстеження, які дадуть змогу усунути суб'єктивний фактор під час оцінки патологічних лімфатичних вузлів лікарями-рентгенологами та врахувати набагато більше критеріїв, може стати «штучний інтелект», проте саме для цього слід нагромаджувати інформацію та запроваджувати єдину систему для урахування всіх критеріїв оцінки лімфатичних вузлів.

Мета дослідження. Удосконалити діагностику метастатичного ураження лімфатичних вузлів у хворих на РОК згідно з результатами променевих методів обстеження.

Матеріали та методи. У дослідженні проаналізовано результати обстежень 68 хворих на аденокарциному ободової кишки II-III стадій (T2-3N0-2M0) без наявності хірургічних ускладнень, які проходили обстеження та лікування протягом 2019-2021 років на базі КНП «Прикарпатський клінічний онкологічний центр Івано-Франківської обласної ради». Стадіювання захворювання проводили згідно з системою оцінювання TNM (8 видання). Усі хворі отримали лікування згідно з рекомендацією NCCN, яке включало ад'ювантну хіміотерапію за показами та хірургічне лікування. Хірургічне лікування виконували у стандартному об'ємі з регіонарною лімфодисекцією та подальшим морфологічним дослідженням лімфовузлів, в обсязі не менше 12-ти вузлів з видаленого макропрепарату.

З метою визначення стадії захворювання хворим до початку хірургічного лікування виконували комп'ютерну томографію органів грудної клітки, черевної порожнини та малого тазу з в/в контрастуванням розчином Томогеколу на 16-зрізовому апараті SOMATOM EMOTION, фірми SIEMENS. Підготовка до проведення дослідження включала пероральний прийом контрастної речовини – тріомбразу 67 % - 5 мл, розчиненого у 1 л води. Вказаний об'єм розділяли на 4 прийоми (напередодні ввечері о 21.00, 23.00 та у день дослідження о 8.00 і перед дослідженням).

Оцінку топографії та розмірів лімфовузлів здійснювали за допомогою планіметрії на робочій станції. Цей процес включав вимірювання короткого діаметра лімфатичного вузла за допомогою електронної лінійки на DICOM-зображеннях. Для аналізу зображень використовували м'якотканинне вікно з параметрами рівня вікна +35 HU та ширини вікна від 350 до 500 HU.

Аналізу підлягали такі діагностичні критерії, як: розмір, форма, структура лімфовузлів, а також особливості накопичення ними контрасту. Лімфатичний вузол вважався метастатичним, якщо його найбільший розмір по короткій осі був більше 9 мм або 5-9 мм й одночасно наявні 2 критерії ураження лімфатичного вузла (сферична форма, або гетерогенна структура, або нерівні краї) або розмір менше 5 мм і наявні 3 критерії ураження лімфатичного вузла включно з накопиченням контрасту. Оцінку зазначених параметрів проводили для регіонарних лімфатичних вузлів залежно від локалізації пухлини (201, 211, 221, 231, 241 групи згідно з Японською класифікацією третього перегляду від 2019 року). Ці лімфовузли видаляли під час хірургічного лікування й у складі операційного органоконструкту досліджували на наявність їх метастатичного ураження. Отримані результати співставляли з даними доопераційного закінчення СКТ з в/в контрастуванням.

Статистичну обробку даних проводили з використанням ліцензованих пакетів статистичного аналізу Microsoft Excel та IBM SPSS 26.0 for Windows. Для оцінки вірогідності різниці динаміки кількісних показників на різних етапах лікування використовували t-критерій Стьюдента, для частотних показників – тест МакНемара. Відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати. На основі результатів морфологічного дослідження операційного матеріалу 68 хворих на РОК було розділено на 2 групи: з відсутністю (група А) чи наявністю (група В) метастатичного ураження регіонарних лімфатичних вузлів. До групи А увійшли 49 (72%) хворих, до групи В – 19 (28%).

Як видно з таблиці 1, у групі хворих А найчастіше виявляли лімфовузли, розміри яких перебували в діапазоні 6-9 мм (30,6%), у групі В – відповідно 10-14 мм (36,8%). Овальну форму та однорідну структуру лімфовузлів у пацієнтів групи А констатували в переважній більшості випадків (79,6% та 77,6% відповідно), проте у групі В відповідно до наявності патологічних форми та структури хворі були розподілені порівно (47,37% та 47,37% відповідно). Накопичення контрасту лімфовузлами виявляли в групі А у 53,06%, а з гістологічно підтвердженням їх метастатичним ураженням – у 78,95% випадків.

Таблиця 1

Результати оцінки критеріїв метастатичного ураження лімфовузлів у хворих на РОК перед хірургічним етапом лікування

Критерії	Група А			Група В		
	n	%	±m	n	%	±m
1. Розмір						
3-5	11	22,45	5,96	1	5,26	5,12
6-9 мм	15	30,61	6,58	6	31,58	10,66
10-14	13	26,53	6,31	7	36,84	11,07
15 і більше	7	14,29	5,00	4	21,05	9,35
не виявлено	3	6,12	3,42	1	5,26	5,12
2. Форма						
овал	39	79,59	5,76	9	47,37	11,45
сферична	7	14,29	5,00	9	47,37	11,45
не виявлено	3	6,12	3,42	1	5,26	5,12
3. Структура						
однорідна	38	77,55	5,96	9	47,37	11,45
неоднорідна	8	16,33	5,28	9	47,37	11,45
не виявлено	3	6,12	3,42	1	5,26	5,12
4. Контраст						
накопичують	26	53,06	7,13	15	78,95	9,35
не накопичують	20	40,82	7,02	3	15,79	8,37
не виявлено	3	6,12	3,42	1	5,26	5,12

На основі отриманих даних методом бінарної логістичної регресії була розроблена прогностична модель для визначення ймовірності метастатичного ураження лімфовузлів у пацієнтів хворих на РОК залежності від результатів комп'ютерної томографії. Така залежність описується за допомогою рівняння:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\%$$

$$z = -2,69 + 0,05 * X_{PO3} + 1,05 * X_{ФОР} + 0,27 * X_{СТР} + 1,28 * X_{КОН} \quad (2)$$

де P – ймовірність метастатичного ураження лімфовузла (%), X_{PO3} – розмір (мм), X_{ФОР} – форма (0 – овальна, 1 – сферична), X_{СТР} – структура (0 –

однорідна, 1 – неоднорідна), X_{КОН} – контраст (0 – не накопичує, 1 – накопичує).

Отримана регресійна модель статистично значима (p=0,004 та p=0,002).

Відповідно до значення коефіцієнта Найджелкерка, модель у групі пацієнтів хворих на РОК цей показник становить 26,5%. Відповідно до значень регресійних коефіцієнтів, параметри мали прямий зв'язок з вірогідністю встановлення ураження лімфатичних вузлів.

Характеристики критеріїв, вплив яких можна вважати статистично значимим (p<0,05), відображені в табл. 2.

Таблиця 2

Характеристики зв'язку рентгенологічних критеріїв з ймовірністю метастатичного ураження лімфовузлів у пацієнтів з РОК

Критерії	z	ДІ	p
Сферична форма	3,61	1,02-14,18	0,06
Контраст	4,25	1,07-18,68	0,05

Таким чином, візуалізація під час комп'ютерної томографії сферичної форми лімфовузла збільшує ймовірність встановлення ураження лімфатичного вузла під час патогістологічного дослідження у 3,61 рази, накопичення контрасту лімфатичними вузлами збільшує ймовірність їх ураження у 4,25 разів (рис 1).

Під час оцінки специфічних ознак ураження лімфатичного вузла (накопичення контрасту та форма) у хворих на РОК порогове значення логістичної функції P склало 77,8 %. Чутливість і специфічність моделі при даному пороговому значенні склали 50,0 % і 88,9 % відповідно.

Чутливість та специфічність при стандартному дослідженні комп'ютерної томографії у хворих на РОК склали 79% та 33% відповідно (табл. 3, 4).

Обговорення результатів. Лімфогенне метастазування вважається важливим кроком у дисемінації пухлинних клітин при колоректальному раку, тому при стадіюванні РОК статус залучення регіонарних лімфатичних вузлів є визначальним, адже метастатично уражені лімфовузли розглядаються як безсумнівний несприятливий фактор виживання хворих [3, 23]. Статус лімфовузлів також є одним з ключових факторів для призначення ад'ювантної хіміотерапії після хірургічної резекції РОК [21, 22].

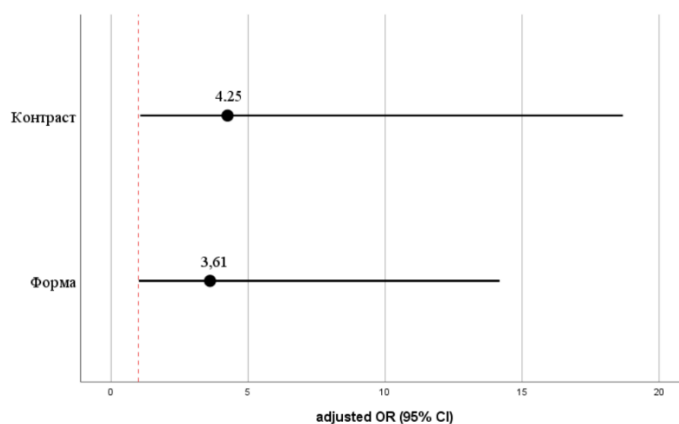


Рис. 1. Відношення шансів з 95% ДІ для предикторів ураженості лімфатичних вузлів у хворих на РОК.

Таблиця 3

Діагностична значимість комп'ютерної томографії з в/в контрастуванням у хворих на РОК

Чутливість, <i>sensitivity</i>	0,79
Специфічність, <i>specificity</i>	0,33
Прогностична цінність позитивного результату, <i>positive predictive value</i>	0,48
Прогностична цінність негативного результату, <i>negative predictive value</i>	0,89
Відношення правдоподібності позитивного результату, <i>positive likelihood ratio</i>	1,16
Відношення правдоподібності негативного результату, <i>negative likelihood ratio</i>	0,64
Діагностична точність тесту	0,71

Таблиця 4

Ймовірність хибнопозитивних та хибнонегативних результатів комп'ютерної томографії

СКТ	ПГЗ	
	позитивний	негативний
позитивний	15	16
негативний	4	33

Значення скануючої комп'ютерної томографії у визначенні стадії, зокрема візуалізації первинної пухлини та віддалених метастазів давно відома, проте різні дослідження показують суперечливі висновки в діагностичній цінності визначення патологічно змінених та нормальних лімфатичних вузлів. Чутливість та специфічність щодо визначення стадії захворювання сягає в деяких дослідженнях 70 %, проте специфічність виявлення патологічних метастатично уражених лімфатичних вузлів у деяких дослідження становить лише 45% [23]. Широке перекриття розмірів між морфологічно доброякісними (2-10 мм) та злоякісними (3-15 мм) лімфатичними вузлами не дозволяють чітко встановити патологічні зміни [17].

Згідно з отриманими нами даними діагностична цінність комп'ютерної томографії для виявлення метастатичного ураження лімфатичних вузлів залишається низькою. Хибнонегативні результати комп'ютерної томографії можуть сприяти заниженню стадії, вибору неправильної тактики лікування, натомість, хибнопозитивні сприяють гіпердіагностиці, що, у свою чергу, може спричинити використання непотрібного для пацієнта неoad'ювантного лікування та збільшувати ризик післяопераційних хірургічних ускладнень. Покращення результатів інструментальних методів обстеження та нагромадження фактичних даних є пріоритетним у стратегії персоналізованого лікування хворих на РОК.

Прогресивні технології та досягнення в області візуалізації значно покращили передопераційну діагностику для виявлення дрібних вогнищ

лімфогенно- або гематогенно-метастатичного колоректального раку. На жаль, ця діагностична інформація не призвела до постійного лінійного збільшення виживання хворих, і навіть іноді сприяє хибнопозитивній діагностиці ураження лімфатичних вузлів [24]. Саме тому подальше вдосконалення визначення первинної стадії захворювання та вибору адекватного обсягу хірургічного лікування, з урахуванням даних інструментальних методів обстеження, на сьогоднішній день є визначальним. Залишаються відкритими питання пошуку та залучення нових методів передопераційного стадіювання у хворих на колоректальний рак, зокрема, використання нових контрастних речовин, зокрема, індоціаніну зеленого, для оцінки сторожових лімфатичних вузлів та проведення дослідження мікроРНК у крові пацієнтів.

Обговорення результатів. Встановлено, що сферична форма лімфатичного вузла у хворих на РОК під час комп'ютерної томографії збільшує ймовірність ураження лімфатичного вузла у 3,61 рази та інтенсивне накопичення контрасту – у 4,25 разів. Чутливість та специфічність комп'ютерної томографії у хворих на рак ободової кишки склали 79% та 33% відповідно.

При дослідженні наявності метастатично уражених лімфатичних вузлів ми пропонуємо використовувати прогностичну модель методом бінарної логістичної регресії, яка описується рівнянням $P = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\%$ $z = -2,69 + 0,05 * X_{PO3} + 1,05 * X_{ФОР} + 0,27 * X_{СТР} + 1,28 * X_{КОН} (2)$ де P – ймовірність ураженості лімфовузла (%), X_{PO3} – розмір (мм), ФОР –

форма (0 – овальна, 1 – сферична), X СТР – структура (0 – однорідна, 1 – неоднорідна), X КОН – контраст (0 – не накопичує, 1 – накопичує).

Висновки.

Оцінка ураження лімфатичних вузлів, а відповідно й стадіювання хворих на РОК на передопераційному етапі лікування залишаються недостатньо ефективними. Тому при наявності ураження лімфатичних вузлів слід враховувати не лише дані рентгенологічних досліджень, але й нові прогностичні маркери, такі як мікроРНК. Використання нашої бінарної логістичної регресії дозволить покращити променеву діагностику при ураженні лімфатичних вузлів.

Перспективи подальших досліджень полягають у прищільному вивченні уражених лімфатичних вузлів із застосуванням індоціаніну зеленого для кращої їх візуалізації при радіологічних методах обстежень.

References.

1. Yu J, Dai X, Zou HH, et al. Diffusion kurtosis imaging in identifying the malignancy of lymph nodes during the primary staging of rectal cancer. *Colorectal Dis.* 2018;20(2):116-125. doi:10.1111/codi.13835
2. Fedorenko ZP, Sumkina OV, Horokh YeL. Rak v Ukraini, 2020–2021. *Zakhvoriuvanist, smertnist, pokaznyky diialnosti onkologichnoi sluzhby za red. A.F. Shypka. Biuletyn Natsionalnoho kantser-reiestru Ukrainy.* 2022;23:129. http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_23/index.htm.
3. Kim, Hye Jin, and Gyu-Seog Choi. “Clinical Implications of Lymph Node Metastasis in Colorectal Cancer: Current Status and Future Perspectives.” *Annals of coloproctology* vol. 35,3 (2019): 109-117. doi:10.3393/ac.2019.06.12
4. Kijima, Shigeyoshi et al. “Preoperative evaluation of colorectal cancer using CT colonography, MRI, and PET/CT.” *World journal of gastroenterology* vol. 20,45 (2014): 16964-75. doi:10.3748/wjg.v20.i45.16964
5. Nasser, Yosef, and Sean J Langenfeld. “Imaging for Colorectal Cancer.” *The Surgical clinics of North America* vol. 97,3 (2017): 503-513. doi:10.1016/j.suc.2017.01.002
6. Gao Y, Li J, Ma X, et al. The value of four imaging modalities in diagnosing lymph node involvement in rectal cancer: an overview and adjusted indirect comparison. *Clin Exp Med.* 2019;19(2):225-234. doi:10.1007/s10238-019-00552-z
7. Riihimäki M, Hemminki A, Sundquist J, Hemminki K. Patterns of metastasis in colon and rectal cancer. *Sci Rep.* 2016;6:29765. Published 2016 Jul 15. doi:10.1038/srep29765
8. O'Sullivan B, Brierley J, Byrd D, et al. The TNM classification of malignant tumours-towards common understanding and reasonable expectations. *Lancet Oncol.* 2017;18(7):849-851. doi:10.1016/S1470-2045(17)30438-2
9. Burusapat C, Jarungroongruangchai W, Charoenpitakchai M. Prognostic factors of cervical node status in head and neck squamous cell carcinoma. *World J Surg Oncol.* 2015;13:51. Published 2015 Feb 15. doi:10.1186/s12957-015-0460-6
10. Mekenkamp, L J M “Clinicopathological features and outcome in advanced colorectal cancer patients with synchronous vs metachronous metastases.” *British journal of cancer* vol. 103,2 (2010): 159-64. doi:10.1038/sj.bjc.6605737
11. Duineveld LA, van Asselt KM, Bemelman WA, et al. Symptomatic and Asymptomatic Colon Cancer Recurrence: A Multicenter Cohort Study. *Ann Fam Med.* 2016;14(3):215-220. doi:10.1370/afm.1919
12. Dromain, C “Liver, lung and peritoneal metastases in colorectal cancers: is the patient still curable? What should the radiologist know.” *Diagnostic and interventional imaging* vol. 95,5 (2014): 513-23. doi:10.1016/j.diii.2014.03.011
13. Bhoday J, Balyasnikova S, Wale A, Brown G. How Should Imaging Direct/Orient Management of Rectal Cancer? *Clin Colon Rectal Surg.* (2017) Nov;30(5):297-312. doi: 10.1055/s-0037-1606107. PMID: 29184465; PMCID: PMC5703668.
14. Elsholtz FHJ, Asbach P, Haas M, et al. Introducing the Node Reporting and Data System 1.0 (Node-RADS): a concept for standardized assessment of lymph nodes in cancer [published correction appears in *Eur Radiol.* 2021 Mar 19;:]. *Eur Radiol.* 2021;31(8):6116-6124. doi:10.1007/s00330-020-07572-4
15. Schwartz, LH. “Evaluation of lymph nodes with RECIST 1.1.” *European journal of cancer (Oxford, England: 1990)* vol. 45,2 (2009): 261-7. doi:10.1016/j.ejca.2008.10.028
16. Engelen SM, Beets-Tan RG, Lahaye MJ, Kessels AG, Beets GL. Location of involved mesorectal and extramesorectal lymph nodes in patients with primary rectal cancer: preoperative assessment with MR imaging. *Eur J Surg Oncol.* 2008;34(7):776-781. doi:10.1016/j.ejso.2007.10.007
17. Brown G, Richards CJ, Bourne MW, et al. Morphologic predictors of lymph node status in rectal cancer with use of high-spatial-resolution MR imaging with histopathologic comparison. *Radiology.* 2003;227(2):371-377. doi:10.1148/radiol.2272011747
18. McMahon CJ, Rofsky NM, Pedrosa I. Lymphatic metastases from pelvic tumors: anatomic classification, characterization, and staging. *Radiology.* 2010;254(1):31-46. doi:10.1148/radiol.2541090361
19. Kim JH, Beets GL, Kim MJ, Kessels AG, Beets-Tan RG. High-resolution MR imaging for nodal staging in rectal cancer: are there any criteria in addition to the size?. *Eur J Radiol.* 2004;52(1):78-83. doi:10.1016/j.ejrad.2003.12.005
20. Kassam Z, Lang R, Bates DDB, et al. SAR user guide to the rectal MR synoptic report (primary staging) [published correction appears in *Abdom Radiol (NY).* 2022 Sep 16;:]. *Abdom Radiol (NY).* 2023;48(1):186-199. doi:10.1007/s00261-022-03578-2
21. Nelson H, Petrelli N, Carlin A, et al. Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93(8):583-596. doi:10.1093/jnci/93.8.583
22. Gunderson LL, Jessup JM, Sargent DJ, Greene FL, Stewart AK. Revised TN categorization for colon cancer based on national survival outcomes data. *J Clin Oncol.* 2010;28(2):264-271. doi:10.1200/JCO.2009.24.0952

23. Thoeni RF. Colorectal cancer. Radiologic staging. *Radiol Clin North Am.* 1997;35(2):457-485.
24. Ye J, Liu J, Tang T, Xin L, Bao X, Yan Y. LINC00963 affects the development of colorectal cancer via MiR-532-3p/HMGA2 axis. *Cancer Cell Int.* 2021;21(1):87. Published 2021 Feb 3. doi:10.1186/s12935-020-01706-w

UDC 616-071+616-006.6+616.348+616.351

OPTIMIZATION OF THE DIAGNOSIS OF LYMPH NODE METASTASIS IN PATIENTS WITH COLORECTAL CANCER USING RADIOLOGICAL IMAGING METHODS

S.V. Maliborska, V.V. Holotiuk

*Ivano-Frankivsk National Medical University,
Department of Oncology, Ivano-Frankivsk, Ukraine.
ORCID ID: 0000-0002-4090-8836,
e-mail: svetamaliborska13@gmail.com;
ORCID ID: 0000-0003-4798-6893,
e-mail: golotiuk1@ukr.net;*

Abstract. To improve the diagnostic value of criteria for lymph node involvement in patients with colorectal cancer according to the results of radiological imaging methods.

Materials and Methods. The results of contrast-enhanced computed tomography (CT) were analyzed and systematized in 68 patients with colorectal cancer who underwent examination and treatment between 2019 and 2021 at the Carpathian Clinical Oncology Center of the Ivano-Frankivsk Regional Council. The study included patients with stage II-III (T2-3N0-2M0) non-complicated colorectal cancer, staged according to the TNM evaluation system. All patients received treatment according to NCCN recommendations. Surgical treatment was performed with standard lymph node dissection (D2 lymphadenectomy). To determine the stage of the disease prior to surgery, CT scans of the chest, abdominal cavity, and pelvis with intravenous contrast enhancement. Prognostic criteria such as size, shape, structure of lymph nodes, and their contrast accumulation features were analyzed. A lymph node was considered metastatic if its largest size along the short axis was greater than 9 mm, or 5-9 mm with two criteria of lymph node involvement (round shape,

heterogeneous structure, or irregular margins), or less than 5 mm with three criteria of lymph node involvement.

Data were statistically analyzed using custom computer programs based on Microsoft Excel (calculation of relative values, their errors, t-test). Some data processing tasks were performed using licensed statistical analysis software packages IBM SPSS 26.0 for Windows, including descriptive statistics and graphical representation. The reliability of the obtained indicators was confirmed by calculating the error ($\pm m$) for relative values. The likelihood of differences in data between compared groups, considering the large number of observations and the approximation to normal distribution, was established based on the calculation of the t (Student's) coefficient and determination according to the table of accuracy of error-free prediction (p). Non-parametric methods (Mann-Whitney test) were also used for non-normally distributed data. To determine the metastatic involvement of lymph nodes during histopathological examination, a prognostic model using binary logistic regression was developed based on the results of radiological imaging methods.

Results. The use of radiological imaging methods for preoperative staging of lymph node metastasis in patients with colorectal cancer, according to the obtained data, provides visualization of their rounded shape and intense contrast accumulation, increasing the likelihood of lymph node metastasis by 3.61 and 4.25 times, respectively.

When evaluating specific characteristics of lymph node involvement (structure and shape) in patients with colorectal cancer, the threshold value of the logistic function R was 77.0%. The sensitivity and specificity of the model at this threshold value were 56.3% and 84.4%, respectively. The sensitivity and specificity of computed tomography in patients with colorectal cancer were 79% and 33%, respectively. Thus, the sensitivity and specificity of computed tomography for detecting metastatic lymph node involvement in patients with colorectal cancer were 79% and 33%, respectively.

Conclusions. The assessment of lymph node involvement and, consequently, the staging of patients with colorectal cancer at the preoperative stage of treatment remains insufficiently effective.

Keywords: colorectal cancer, colon cancer, computed tomography, lymph nodes, cancer diagnosis, cancer treatment tactics, intestine, metastases.

Стаття надійшла в редакцію 07.04.2024 р.
Стаття прийнята до друку 14.06.2024 р.

DOI: 10.21802/artm.2024.2.30.69
УДК 616-089.844:616.211**ОРГАНОЗБЕРІГАЮЧІ ДОСТУПИ ПРИ ХІРУРГІЧНІЙ КОРЕКЦІЇ ЕСТЕТИЧНИХ
ДЕФОРМАЦІЙ НОСА**

В.В. Олашин

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
кафедра хірургії, пластичної хірургії та ендоскопії
факультету післядипломної освіти, м. Львів, Україна
ORCID: 0009-0001-2710-1747, e-mail: olashinwas@gmail.com*

Резюме. Естетична корекція носа, тобто ринопластика на сьогодні є однією з найпопулярніших операцій у пластичній естетичній хірургії. Показник кількості таких операцій, звичайно, є досить варіабельним та залежить від економіки, достатку населення, впливу локальних та світових епідемій тощо. Проте як у світовій статистиці, так і в українській з кожним роком відзначається позитивна динаміка щодо кількості проведених ринопластик.

Мета. Оцінити різні варіанти органозберігаючих хірургічних доступів при первинній естетичній корекції носа та їх вплив на виникнення пізніх післяопераційних естетичних ускладнень.

Матеріал і методи. У хірургічному відділенні Львівської міської косметологічної лікарні в 2016-2020 рр. проведено 462 первинні ринопластики.

Усім пацієнтам проводилась передопераційна консультація з плануванням хірургічного втручання. Пацієнти були розділені на 2 групи.

Результати. В цьому дослідженні, як у першій, так і в другій групі, частота Pollybeak deformity є досить високою, як в абсолютних показниках, так і в порівнянні з частотністю інших пізніх естетичних ускладнень. Однак, у 2 групі відзначалось різке зменшення частоти цього ускладнення, порівняно з 1 групою, - 11,1% щодо 20,6%.

Причиною Pollybeak deformity в 1 групі могло бути надмірне розростання фіброзної тканини в надкінчатовій зоні, що призводило до руйнування Pitanguy's lig. та Scroll Ligament Complex.

У 2 групі, де Pitanguy's lig. не пересікалась, а тільки вертикально розшаровувалась, при цьому не втрачалось з'єднання між цією зв'язкою та SMAS у надкінчатовій зоні, а також не руйнувався SLC, де дзьобоподібна деформація хоч і спостерігалася - 11,1%, проте була в легкій формі і не потребувала хірургічного лікування.

Висновки. Ринопластика є однією з найскладніших операцій. Відсоток ускладнень після ринопластики на сьогодні залишається досить високим. Відсоток деформацій носа як ускладнення ринопластики залежить від методів доступів та технік виконання хірургічної корекції носа. Для попередження дзьобоподібної деформації носа як ускладнення первинної ринопластики та зменшення частоти цього ускладнення потрібно більш детально вивчити причини виникнення та методи профілактики.

Ключові слова: деформації носа, ринопластика, типи ринопластик, ускладнення ринопластики, дзьобоподібний ніс, деформація кінчика носа, лікування, профілактика.

Вступ. Естетична корекція носа, тобто ринопластика на сьогодні є однією з найпопулярніших операцій у пластичній естетичній хірургії. За інформацією американської асоціації пластичної хірургії в 2020 році в США було проведено 352555 ринопластик, що вивело цю операцію в абсолютні лідери за кількістю [6]. Показник кількості таких операцій, звичайно, є досить варіабельним та залежить від економіки, достатку населення, впливу локальних та світових епідемій тощо. Проте як у світовій статистиці, так і в українській з кожним роком відзначається позитивна динаміка щодо кількості проведених ринопластик.

Від періоду, коли хірургія носа була вперше описана як естетична процедура Джоном Роу (John Roe) у 1887 році, і до сьогодні простежуються кардинальні зміни як у хірургічних техніках, доступах, так і в естетичних вподобаннях, відрізняються й аналізи результатів ринопластики [7, 8]. Більш детальне вивчення анатомії та фізіології носа і розвиток технологій дали можливість перейти з деструктивних технік до зберігаючих і відповідно отримувати високі прогностичні результати.

Обґрунтування дослідження. Незважаючи на сучасні досягнення в медицині, потужну еволюцію в ринопластиці, це оперативне втручання залишається на теперішній день одним із найскладніших як в пластичній, так і в загальній хірургії. Технічні особливості та труднощі, варіабельність анатомії, велика кількість описаних на сьогодні методик та досягнення стабільних і прогнозованих результатів може бути вагомим викликом навіть для дуже досвідчених хірургів [5]. Особливість ринопластики полягає в хірургічній роботі з різноманітними тканинами: кістки, хрящі, окістя, охрястя, зв'язки, шкіра, слизова оболонка, фіброзні волокна. Також топографічні анатомічні варіації вищезгаданих тканин ускладнюють проведення операцій «за шаблоном». Та й отримання естетично правильного результату ринопластики пропорційно до обличчя в кожному випадку є індивідуальним і робить цю операцію унікальною. Слід зауважити, що метою ринопластики є не тільки естетична зміна носа, його гармонізація з обличчям, а й відновлення чи покращення його функції. Функціональний етап є невід'ємною частиною естетичної корекції носа,

так як при зміні зовнішнього носа змінюється й об'єм його порожнини. Це вимагає корекції архітекtonіки внутрішньоносових структур, адаптації їх до нової форми носа, що теж ускладнює таку операцію. До всіх вищеперелічених факторів додається ще і висока динамічність носа, на яку впливає мовна та мімічна артикуляція, асиметрія тонусу та амплітуди м'язів обличчя, що теж впливає на стабільність носа та кінцевий результат.

Складність ринопластики обумовлена також й численними ускладненнями, які можуть виникнути як у ранньому, так і в пізньому післяопераційному періоді [10]. Функціональні та косметичні недоліки, що часто викликають незадоволеність пацієнта, є найчастішими ускладненнями, які визначають необхідність повторної ринопластики (до 10,9%) [3]. За різними клінічними дослідженнями, близько 5-15% пацієнтів, яким проводять операції з ринопластики, згодом піддаються ревізійній операції [2, 11].

Важливим для попередження виникнення ускладнень після ринопластики, які потребують корекції, та отримання високих результатів, є вивчення та поглиблений науковий аналіз оцінки ризиків, планування самої операції та вибору й використання хірургічних технік, які дадуть найбільш прогнозований і стабільний результат [12].

Мета дослідження. Оцінити різні варіанти хірургічних доступів при первинній естетичній корекції носа та їх вплив на виникнення пізніх післяопераційних естетичних ускладнень.

Матеріал і методи. У хірургічному відділенні Львівської міської косметологічної лікарні в 2016-2020 рр. було проведено 462 первинні ринопластики. Для ретроспективного вивчення та аналізу було

відібрано 95 пацієнтів, використано їхню медичну документацію та матеріали фото- та відеофіксації. Всі пацієнти мали подібні естетичні деформації. Характерним для цих деформацій були значно збільшені довжина та проекція спинки й кінчика носа, відхилення носа від середньої лінії обличчя. У всіх випадках в анамнезі була травма носа в дитячому віці. Вік пацієнтів складав від 18 до 52 років, так як одним з критеріїв допуску до естетичної та функціональної корекції носа є повне формування лицевого скелету і закриття зон росту кісток та хрящів носа [1].

Усім пацієнтам перед ринопластикою проводилась передопераційна консультація з плануванням хірургічного втручання та комп'ютерне моделювання майбутнього результату, враховуючи дані естетичного аналізу обличчя, віку, статі, естетичних вподобань пацієнта, особливостей м'яких тканин та хрящів носа. Для об'єктивної оцінки доопераційного статусу, а також для оцінки результату проводилась фото- та відеофіксація обличчя через 1, 6 місяців та 1 рік після проведеної ринопластики. Перед операцією всі пацієнти проходили клінічні обстеження для виключення відносних чи абсолютних протипоказів, які можуть приводити до інтраопераційних та ранніх операційних ускладнень. Операція проводилась під комбінованою анестезією – місцева інфільтраційна анестезія та наркоз з керованою гіпотонією. Пацієнти були розділені на 2 групи. У першій групі пацієнтів, яка складалася з 68 осіб, доступ виконувався через крайовий розріз, по каудальному краю латеральної ніжки великого крильного хряща з переходом на нижній край медіальної ніжки. У найтоншому місці колумелли, у середній третині цей розріз доповнювався черезколумеллярним (рис. 1).



Рис.1. Крайовий розріз доповнений черезколумеллярним.

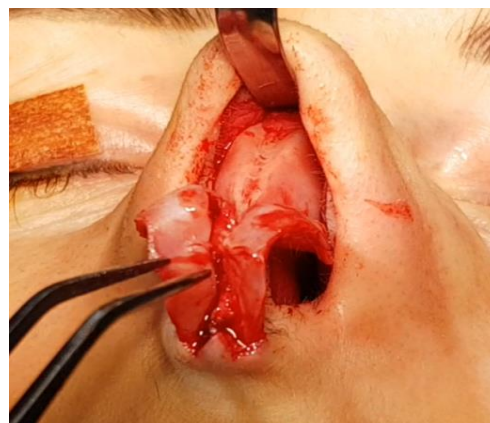
Після цього проводилось виділення тканин носа. Спочатку виділявся хрящовий скелет кінчика носа, супраперихондрально, sub-Superficial Muscular Aroneurotic System, потім, пересікаючи Pitanguy's lig. та Scroll Ligament Complex (SLC), проводилось виділення спинки носа: у хрящовій частині - супраперихондрально, у кістковій частині - субпериостально (рис. 2).

Цей доступ давав добру візуалізацію як кінчика, так і спинки носа. Наступним етапом через доступ було проведення корекції носової переділки. Для

зменшення проекції та ширини спинки носа виконувалась резекція кісток носа, остеотомія, шовна фіксація спинки носа з наступним зшиванням над спинкою листків перихондрію, що давало добрий камуфлюючий ефект. Після формування спинки, за допомогою різних комбінованих технік, ощадливих резекційних та шовних, формувалась кінчик носа. На місця зовнішніх розрізів накладався косметичний шов, внутрішньоносові сплінти та тампони «Mergocel». Зовнішня фіксація проводилась за допомогою термопластичних носових стентів.



Рис. 2. Доступ до хрящового та кісткового скелету в 1-й групі.



Другій групі пацієнтів, що складалася з 27 осіб, доступ теж виконувався через крайовий розріз, по каудальному краю латеральної ніжки великого крильного хряща з переходом на нижній край медіальної ніжки. У найтоншому місці колюмелли, в середній третині, цей розріз доповнювався черезколумеллярним. Виділявся хрящовий скелет кінчика носа, субперихондрально (рис. 3) а потім, не пересікаючи Pitanguy's lig., проводилось розшарування даної зв'язки вертикально в серединній лінії. SLC при такому доступі не руйнувався. Виділення спинки носа, в хрящовій частині проводилося субперихондрально, у

кістковій частині – субпериостально. Через парамедіальний доступ та, при потребі, через серединний інтрамуральний доступ, між медіальними ніжками, не пересікаючи Pitanguy's lig. проводилась корекція носової переділкі (рис. 4, рис. 4.1). Для формування прогнозованого кістково-хрящового скелета носа та його фіксації використовувалися такі ж методи, як і в 1 групі. Закриття доступів проводилось шляхом накладання швів у місцях розшарування чи розрізання м'яких тканин носа (рис. 5) Результат проведених ринопластик оцінювався через 1, 6 місяців та 1 рік після операції в обох групах.



Рис. 1. Субперихондральне виділення хрящів носа.



Рис. 4. Доступ до скелету носа в 2-й групі.



Рис. 4.1. Доступ до скелету носа в 2-й групі.

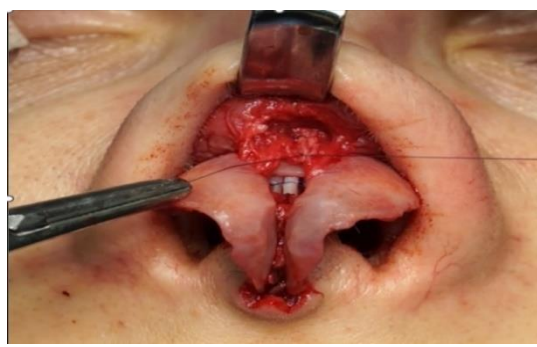


Рис. 5. Закриття доступу з накладанням швів у місці розшарування Pitanguy's lig.

Результати дослідження та їх обговорення.
У дослідженні було проаналізовано результати ринопластики з метою виявлення пізніх післяопераційних ускладнень, а також розглянуто їх взаємозв'язок з доступами при хірургічній корекції естетичних деформацій носа.

Найбільш вагомими з естетичного погляду пізніми ускладненнями є кістковий мозоль, інвертована V-подібна деформація, дзьобоподібна деформація (Pollybeak deformity), деформація та асиметрія кінчика носа, сідловидна деформація носа. Однак на особливу увагу в цьому переліку заслуговує дзьобоподібна деформація (Pollybeak deformity). Ця

деформація характеризується збільшенням проекції каудальної частини спинки носа, повнотою та опуклістю в надкінчиковій зоні, порівняно з проекцією кінчика та спинки носа. В наукових джерелах описана дуже варіабельна частота цього ускладнення, яка становить від 5 до 39% [4]. Серед групи пацієнтів ретроспективного аналізу в 28 пацієнтів, яким була проведена ревізійна, вторинна ринопластика, це ускладнення було найчастішим показанням до такого втручання [9]. В одному з ретроспективних досліджень ускладнень ринопластики теж було виявлено високий відсоток дзьобоподібної деформації носа [12].

Ятрогенною причиною післяопераційних ускладнень може бути недостатнє зменшення проекції хрящової частини спинки носа, особливо її каудальної частини; втрата або послаблення підпорних елементів кінчика носа, що приводить до його ротації вниз та зменшення проекції [12]. Однак ця причина була спростована, так як інтраопераційно проекція хрящової частини була чітко контрольована і відповідала прогнозованій проекції в обох групах.

Таблиця 1

Пізнні естетичні ускладнення ринопластики

Ускладнення	1 група (68 пацієнтів)	2 група (27 пацієнтів)
Кістковий мозоль	2 (2,9%)	1 (3,7%)
V-подібна деформація	1 (1,4%)	0
Дзьобоподібна деформація (Pollybeak deformity)	14 (20,6%)	3 (11,1%)
Деформація та асиметрія кінчика носа	1 (1,4%)	1 (3,7%)
Сідловидна деформація	0	0

Враховуючи, що всі оперативні втручання виконувались одноосбно, результат не залежав від різниці у фаховості, досвіду та використання різних підходів щодо планування та виконання ринопластики.

У цьому дослідженні, як у першій, так і в другій групі, частота Pollybeak deformity є досить високою, як в абсолютних показниках, так і в порівнянні щодо частотності інших пізніх естетичних ускладнень. Однак, у 2 групі відзначалось різке зменшення частоти цього ускладнення, порівняно з 1 групою - 11,1% щодо 20,6%.

Причиною Pollybeak deformity в 1 групі могло бути надмірне розростання фіброзної тканини в надкінчиковій зоні, так як доступ до структур носа хоч і був щадний щодо тканин, однак він приводив до руйнування Pitanguy's lig. та Scroll Ligament Complex.

У 2 групі, де Pitanguy's lig. не пересікалась, а тільки вертикально розшарувувалась, при цьому не втрачалось з'єднання між цією зв'язкою та SMAS в надкінчиковій зоні, а також не руйнувався SLC, де дзьобоподібна деформація хоч і була в 11,1%, проте в легкій формі і не потребувала хірургічного лікування.

Перспективи подальших досліджень. Перспективою подальших досліджень є відпрацювання власної і оптимальної методики доступу при хірургічній корекції деформацій носа.

Висновки.

1. Ринопластика є однією з найскладніших операцій.
2. Відсоток ускладнень після ринопластики на сьогодні залишається досить високим.
3. Відсоток дзьобоподібних деформацій носа, як ускладнення ринопластики, залежить від методів доступів та технік виконання хірургічної корекції носа.
4. Для попередження дзьобоподібної деформації носа як ускладнення первинної ринопластики та зменшення частоти цього ускладнення потрібно більш детально вивчити причини виникнення та методи профілактики.

References.

1. Baiaji N Textbook of nasal tip rhinoplasty. Open surgical techniques. Springer Nature Switzerland AG [Internet]. 2020;2:393. DOI:10.1007/978-3-030-48157-5
2. Eytan DF, Wang TD Complications in Rhinoplasty. Clin Plast Surg. 2022;49(1):179-89. DOI:10.1016/j.cps.2021.07.009
3. Fakh-Gomez N, Marin-Mendez HM, Mungo-Quezada G A New Technique for Correction of Fibrous Pollybeak Deformity Using a Rotational V-Shaped Flap in Secondary Rhinoplasty. Am J Otolaryngol 2023; 40(4): 221-227. DOI:10.1177/07488068221103074
4. Fichman M, Ignacio T, Buena P Rhinoplasty. 2023;12:1-15. PMID:32644396
5. Hudson DA, Adams S Quilting sutures in open rhinoplasty. Plast Reconstr Surg. 2019;144(4):724-725. DOI:10.1097/prs.0000000000006089
6. Kosins AM. Comprehensive diagnosis and planning for the difficult rhinoplasty patient: applications in ultrasonography and treatment of the soft-tissue envelope. Facial Plast Surg. 2017;33(5):509-518. DOI:10.1055/s-0037-1606639
7. Layliev J, Gupta V, Kaoutzanis C, et al. Incidence and preoperative risk factors for major complications in aesthetic rhinoplasty: analysis of 4978 patients. Aesthet Surg J. 2017; 37(7):757-767. DOI:10.1093/asj/sjx023
8. Levin M, Ziai H, Roskies M. Modalities of post-rhinoplasty edema and ecchymosis measurement: a systematic review. Plast Surg. 2022;30(2):164-174. DOI:10.1177/22925503211003836
9. Mazer L, Varban O, Montgomery JR, Awad MM, Schulman A. Video is better: why aren't we using it? A mixed-methods study of the barriers to routine procedural video recording and case review. Surg Endosc. 2022;36(02):1090-1097. DOI:10.1007/s00464-021-08375-4
10. Olashyn VV Otsinka rezultativ ta uskladnen pervynnoi khirurhichnoi korektsii estetychnykh deformatsii nosa. Naukovyi visnyk Uzhhorodskoho universytetu. Seriya «Medytsyna». 2023;2(68):92-100. DOI:10.32782/2415-8127.2023.68.16

11. Rogers BO, Orlando J, Roe not Jacques Joseph the father of aesthetic rhinoplasty. *Aesthetic Plast Surg.* 1986;10(2):63-88. DOI:10.1007/BF01575272
12. Rohrich RJ, Savetsky IL, Avashia YJ Why primary rhinoplasty fails. *Plast Reconstr Surg.* 2021;148(5):1021-1027. DOI: 10.1097/prs.00000000000008494
13. Samuel ML, Orlando J, Roe: father of aesthetic rhinoplasty. *Facial Plast Surg.* 2002;4(2):122-3. DOI:10.1001/archfaci.4.2.122
14. Sandel HD, Beak P Deformity in Rhinoplasty. *Otolaryngology and Facial Plastic Surgery.* 2021;02:1879-92.
15. Sharif-Askary B, Carlson AR, Van Noord MG, Marcus J. Incidence of Postoperative Adverse Events after Rhinoplasty: A Systematic Review. *Plast Reconstr Surg.* 2020;145(3):669-84. DOI:10.1097/PRS.00000000000006561
16. Tasman AJ. Reducing periorbital edema and ecchymosis after rhinoplasty: literature review and personal approach. *Facial Plast Surg.* 2018;34(1):14-21. DOI:10.1055/s-00371617444
17. Vian HNK, Berger CAS, Barra DC, Perin AP. Revision rhinoplasty: physician-patient aesthetic and functional evaluation. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2018;84(6):736-43. DOI: 10.1016/j.bjorl.2017.08.011
18. Zholtikov V, Golovatinsky V, Palhazi P, Gerbault O, Daniel RK Rhinoplasty: a sequential approach to managing the bony vault. *Aesthet Surg J.* 2020;40(5):479-492. DOI:10.1093/asj/sjz158

UDC 616-089.844:616.211

ORGAN-SAVING APPROACHES IN THE SURGICAL CORRECTION OF AESTHETIC DEFORMATIONS OF THE NOSE

V.V. Olashin

*National Medical University Danylo Halytsky Lviv, Assistant Department Of Surgery, Plastic Surgery And Endoscopy Faculty Of Postgraduate Education
ORCID: 0009-0001-2710-1747,
e-mail: olashinwas@gmail.com*

Abstract. Aesthetic correction of nose – rhinoplasty – is currently one of the most popular operations in plastic aesthetic surgery. According to the American Association of Plastic Surgery, in 2020, 352.555 rhinoplasties were performed in the United States, making it one of the absolute quantity leaders. This indicator is quite variable and depends on the economics, population's wealth, local and global epidemics, but both in world statistics and in Ukraine, positive dynamics in the number of rhinoplasty per year is noted.

The aim of the study: to evaluate different options of surgical approaches for primary aesthetic correction of nose and their influence on the occurrence of late postoperative aesthetic complications.

Material and methods. Throughout 2016-2020, 462 primary rhinoplasties were performed in the Surgical

department of the Lviv City Cosmetology Hospital. For retrospective study and analysis, 95 patients, their medical documentation and materials of photo and video recording were selected. All had similar aesthetic deformities. Characteristic of these deformations were: significantly increased length and projection of the back and tip of the nose, deviation of the nose from the midline of the face. In all cases, there was a history of nasal trauma in childhood. Age range chosen was from 18 to 52, as the admission criteria for aesthetic and functional correction of the nose is the complete formation of the facial skeleton and the closure of the growth zones of the bones and cartilages of the nose.

Before rhinoplasty, all patients underwent preoperative consultation with planning of surgical intervention and computer modeling of the future result, taking into account the data of aesthetic analysis of the face, age, gender, aesthetic preferences of the patient, peculiarities of nasal soft tissues and cartilages. To objectively assess the preoperative status, as well as to evaluate the result, photo and video recording of the face was carried out 1, 6 months and 1 year after the rhinoplasty.

Results. Results of rhinoplasty were studied and evaluated to identify late postoperative complications and their interconnection with approaches to surgical correction of aesthetic deformities of the nose.

In both groups, frequency of Pollybeak deformity was high, both in absolute numbers and in comparison to the frequency of other late aesthetic complications. However, in group 2 there was a sharp decrease in the frequency of this complication compared to group 1 – from 11.1% to 20.6%.

The cause of Pollybeak deformity in group 1 could have been excessive growth of fibrous tissue in the supra-tip zone, although access to the structures of the nose was tissue-sparing, it led to the destruction of Pitanguy's lig. and Scroll Ligament Complex.

In the 2nd group, where Pitanguy's lig. was not cut, but only vertically delaminated, connection between this ligament and the SMAS in the supra-tip zone was not lost and the Scroll Ligament Complex was not destroyed, though the beak-like deformation occurred in 11.1%, but in a mild form and did not require surgical treatment.

Conclusions.

1. Rhinoplasty is one of the most difficult operations.
2. Percentage of complications after rhinoplasty remains quite high.
3. Rate of beak-like deformations of the nose, as a complication of rhinoplasty, depends on the methods of access and techniques of surgical correction of the nose.
4. In order to prevent beak-like deformity of the nose as a complication of primary rhinoplasty and to reduce the frequency of this complication, it is necessary to study the causes and methods of prevention in more detail.

Keywords: deformities of the nose, rhinoplasty, types of rhinoplasty, complications of rhinoplasty, beak-shaped nose, deformation of the tip of the nose, treatment, prevention.

Стаття надійшла в редакцію 11.03.2024 р.

Стаття прийнята до друку 20.06.2024 р.

DOI: 10.21802/artm.2024.2.30.74
УДК 616.314-089.818.1+616.314-77+616-073.7

ЕФЕКТИВНІСТЬ СПОСОБУ ВИБОРУ ОПТИМАЛЬНОГО ПРЕПАРУВАННЯ ВІТАЛЬНИХ ЗУБІВ ПІД НЕЗНІМНІ КОНСТРУКЦІЇ ЗУБНИХ ПРОТЕЗІВ ЗА АНАЛІЗОМ КОНУСНО-ПРОМЕНЕВОЇ КОМП'ЮТЕРНОЇ ТОМОГРАФІЇ

М.І. Палійчук, М.М. Рожко

Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра стоматології ПО,

м. Івано-Франківськ, Україна

ORCHID ID: 0009-0003-9781-5942, e-mail: paliichuk_My@ifnmu.edu.ua

ORCHID ID: 0000-0002-6876-2533. e-mail: mrozhko@ifnmu.edu.ua

Резюме. Актуальність дослідження полягає у вивченні клінічної ефективності використання розробленого способу вибору оптимального препарування вітальних зубів під незнімні конструкції зубних протезів (НКЗП) за аналізом конусно-променевої комп'ютерної томографії (КПКТ).

Мета дослідження. Вивчити клінічну ефективність розробленого способу вибору оптимального препарування вітальних зубів під незнімні конструкції зубних протезів за аналізом конусно-променевої комп'ютерної томографії.

Матеріал і методи. Обстежено та проведено ортопедичне лікування НКЗП 102 пацієнтам.

Аналіз попереднього планування ортопедичного лікування НКЗП здійснювали на основі обстеження КПКТ та прикладного програмного забезпечення, зокрема функції «Вимірювання і Накладання – Виміряти кут».

Оцінку ефективності ортопедичного лікування здійснювали на основі порівняльного аналізу клініко-лабораторних показників до лікування та після фіксації конструкцій, через 1, 6, 12 місяців.

Обстеження проводилося на рентгенологічному апараті з функцією комп'ютерного томографа Veraviewerocs 3D R100 P.

Результати дослідження і обговорення. У пацієнтів, яким проведено ортопедичне лікування НКЗП на основі попереднього планування препарування вітальних зубів за аналізом обстеження КПКТ зубів установлено на 12 міс ортопедичного лікування вірогідно нижчі показники: м'якого нальоту у приясенній ділянці на зубах покритих штучними коронками (1,17±0,09) бала, у порівнянні з лікуванням пацієнтів загальноприйнятим методом – (1,63±0,16) бала (при $p=0,01$), індексу кровоточивості ясенних сосочків (1,01±0,06) бала і (1,36±0,13) бала (при $p=0,05$) відповідно та пародонтального індексу (3,01±0,13) бала, і (3,76±0,17) бала (при $p=0,02$) відповідно, що вказує на краще прилягання штучних коронок у приясенній ділянці до власне тканин зубів.

Висновки. Проведення попереднього прогнозування можливості безпечного і правильного препарування вітальних зубів під штучні коронки на основі КПКТ має суттєвий позитивний вплив на результат препарування вітальних зубів під штучні коронки та краще прилягання штучних коронок у приясенній ділянці до власне тканин зубів.

Ключові слова: конусно-променева комп'ютерна томографія, опорні зуби, пародонт, пародонтальні індекси, дефекти зубів і зубних рядів, ускладнення при ортопедичному лікуванні, штучні коронки, ортопедичні конструкції, незнімні мостоподібні протези.

Вступ. Вивчення функціонального стану препарованих опорних зубів під незнімні конструкції зубних протезів (НКЗП) науковці доводить про невиправданість попереднього депульпування опорних зубів [1,2]. Так, дослідженнями доведено, що у вітальних зубах покритих коронками відсоток періапикальних патологічних змін значно нижчий (3,8%) у порівнянні з ендолікованими (28,5%) [3].

Однак, керуючись загальноприйнятими правилами препарування зубів, існує значний відсоток ускладнень після препарування, які є результатом надмірного зняття твердих тканин, що призводить до травми пульпи зуба [1,2].

Проведений аналіз даних літератури дозволив зробити висновок про те, що збереження твердих тканин при препаруванні зубів під НКЗП має актуальне значення і повинно відбуватися з дотриманням усіх правил препарування [4].

Навіть після успішного ортопедичного лікування виявляється ціла низка ускладнень з боку тканин пародонту [5].

З метою перевірки та визначення глибини препарування досліджуваних зубів дослідники для кожного клінічного випадку використовували технологію цифрового об'ємного сканування CAD/CAM системи – Computer Aided Design / Computer Aided Manufacturing розбірних гіпсових моделей до та після препарування зубів [6,7], що дало змогу більш точно та бережно підійти до питання раціональності глибини препарування коронкової частини зубів під НКЗП [2,8].

За результатами комплексного клініко-рентгенологічного обстеження встановлено роль необхідності якісної герметичної відбудови зубів, які за показаннями підлягають покриттю коронками для досягнення статистично більшої кількості відсутності періапикальної патології [3].

На сьогодні перспективним, найінформативнішим і універсальним методом рентгенодіагностики в стоматології є конусно-променева комп'ютерна томографія (КПКТ), яка має низьке променеве навантаження та високу деталізацію отриманих зображень [9].

Мета дослідження. Вивчити клінічну ефективність розробленого способу вибору оптимального препарату вітальних зубів під незнімні конструкції зубних протезів за аналізом конусно-променевої комп'ютерної томографії.

Матеріали і методи. Обстежено та проведено ортопедичне лікування НКЗП 102 пацієнтам. Для реалізації поставленої мети, пацієнтів було розділено на наступні групи:

1 група – контролю, 20 пацієнтів з інтактними зубними рядами і тканинами пародонту без ортопедичних конструкцій;

2 група – 30 пацієнтів, яким проведено ортопедичне лікування незнімними конструкціями із цирконію загальноприйнятим методом;

3 група – 52 пацієнти, яким проведено ортопедичне лікування незнімними конструкціями зубних протезів із цирконію на основі попереднього планування за аналізом конусно-променевої комп'ютерної томографії зубів верхньої і нижньої щелеп:

3А - препарування вітальних одиночних зубів за аналізом КПКТ – 24 пацієнтів,

3Б - препарування вітальних опорних зубів під незнімні мостоподібні протези за аналізом КПКТ – 28 пацієнтів.

Показаннями для виготовлення одиночних коронок із цирконію були: порушення анатомічної будови коронок зубів, дефекти коронкової частини зубів, тріщини й діастеми. Показаннями до виготовлення незнімних мостоподібних протезів із цирконію були пацієнти з малими і середніми дефектами зубних рядів.

Оцінку ефективності ортопедичного лікування здійснювали на основі динамічного спостереження та порівняльного аналізу клініко-лабораторних показників до лікування та після фіксації конструкцій, через 1, 6, 12 місяців.

Для оцінки стану тканин пародонту визначали рівень гігієни ротової порожнини, наявність запального процесу приясенної ділянки та ступінь тяжкості пародонтальних змін біля опорних зубів за допомогою пародонтальних індексів: Сілнес-Лоу (J. Silness (1964) і Н. Loe (1967)), кровоточивості (ІК), папілярно-маргінально-альвеолярного РМА (Parma, 1966, Massler, 1967) та пародонтального (PI) (Russel, 1956) [10].

Усім пацієнтам сформованих нами груп до лікування за єдиною схемою проводили професійну гігієну ротової порожнини, навчали правилам догляду за ротовою порожниною та загальним правилам чищення зубів.

Аналіз попереднього планування ортопедичного лікування НКЗП здійснювали на основі обстеження КПКТ зубів верхньої і нижньої щелеп пацієнтів та прикладного програмного забезпечення, зокрема функції «Вимірювання і Накладання (Measurements and Overlays) – Виміряти кут (Measure angle)».

Обстеження проводилося на рентгенологічному апараті з функцією комп'ютерного томографа Veraviewerocs 3D R100 P.

Статистичні розрахунки отриманих результатів досліджень проводили з використанням

ліцензійних пакетів аналізу даних та програми Microsoft Excel 2007, Statistica 10.0 [11].

Одержані дані в дослідженні перевірили на тип їх розподілу за методом Колмогорова-Смирнова і Лільєфорса (Kolmogorov-Smirnov & Lilliefors test for normality) та W тестом Шапіро-Уїлка (Shapiro-Wilk's W test) [12]. Достовірність всіх отриманих результатів визначали на рівні $P \leq 0,05$.

Результати дослідження. При інструментальному обстеженні товщина м'якого нальоту у приясенній ділянці на зубах покритих штучними коронками у пацієнтів II групи, яким проводилося ортопедичне лікування незнімними конструкціями із цирконію загальноприйнятим методом через 1 міс становила $(0,73 \pm 0,16)$ бала, ($p=0,001$), яка збільшувалася на 6 міс $(1,20 \pm 0,11)$ бала, ($p=0,002$) та 12 міс $(1,63 \pm 0,16)$ бала, ($p=0,005$) ортопедичного лікування.

У пацієнтів III групи, яким проведено ортопедичне лікування незнімними конструкціями зубних протезів із цирконію на основі попереднього планування препарування вітальних зубів за аналізом обстеження конусно-променевої комп'ютерної томографії зубів спостерігали нижчі показники м'якого нальоту у приясенній ділянці на зубах покритих штучними коронками у порівнянні з пацієнтами II групи, які через 1 міс рівнялися $(0,69 \pm 0,07)$ бала, ($p=0,001$), незначно збільшувалися на 6 міс $(0,94 \pm 0,09)$ бала, ($p=0,01$) та 12 міс $(1,17 \pm 0,09)$ бала, ($p=0,03$) ортопедичного лікування, причому залишалися на вірогідно нижчому рівні у порівнянні з пацієнтами II групи (Рис. 1). Одержані дані III групи засвідчують значно нижчі показники м'якого нальоту у приясенній ділянці на зубах покритих штучними коронками особливо у віддалених термінах ортопедичного лікування у порівнянні з пацієнтами II групи.

Порівнюючи показники м'якого нальоту у приясенній ділянці на природних зубах та зубах покритих штучними коронками у пацієнтів між групами спостереження, встановлено вірогідну різницю показників I групи контролю і II групи впродовж терміну 6 міс ($p=0,02$) і 12 міс ($p=0,005$) та II і III клінічної групи на 12 міс, при $p=0,01$, ортопедичного лікування. Показники нальоту у приясенній ділянці на досліджуваних зубах у пацієнтів між I і III групою вірогідно не відрізнялися між собою впродовж усього терміну ортопедичного лікування: 1 міс ($p=0,09$), 6 міс ($p=0,27$) і 12 міс ($p=0,16$).

Таким чином, одержані показники гігієнічного стану у приясенній ділянці зубів усіх обстежених груп пацієнтів до ортопедичного лікування, які перебували на одному рівні вказують на однакові умови проведення дослідження. Зменшення кількості м'якого нальоту у приясенній ділянці на зубах покритих штучними коронками у пацієнтів III групи у порівнянні з II групою, починаючи уже з 6 міс, які достовірно відрізнялися на 12 міс ортопедичного лікування, можуть вказувати на краще крайове прилягання штучних коронок до власне тканин зуба, що підтверджує доцільність проведення попереднього прогнозування можливості безпечного препарування вітальних зубів під штучні коронки на основі КПКТ.

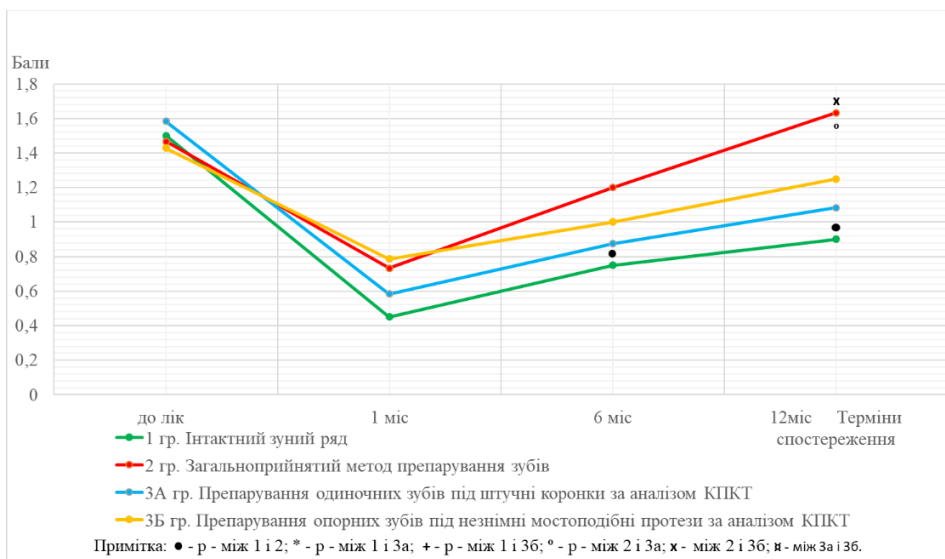


Рис. 1. Динаміка змін виявлення нальоту у пришийковій ділянці зубів пацієнтів при ортопедичному лікуванні НКЗП.

Порівнюючи показники м'якого нальоту у приясенній ділянці на зубах покритих одиночними штучними коронками у пацієнтів III групи і на опорних зубах штучних коронок мостоподібних протезів цієї ж групи, нами не виявлено вірогідної різниці впродовж усього терміну ортопедичного лікування: 1 міс ($p=0,28$), 6 міс ($p=0,56$) і 12 міс ($p=0,63$). Не виявлено вірогідної різниці впродовж усього терміну ортопедичного лікування: 1 міс ($p=0,45$), 6 міс ($p=0,59$) і 12 міс ($p=0,38$) на зубах покритих одиночними штучними коронками у пацієнтів III і I групи контролю.

Порівнюючи показники м'якого нальоту у приясенній ділянці на зубах покритих одиночними штучними коронками у пацієнтів III групи із покритими штучними коронками опорних зубів мостоподібних протезів II групи, нами отримано подібну різницю до вище одержаних результатів між цими групами на 1 міс ($p=0,49$) і 6 міс ($p=0,09$) та достовірну різницю на 12 міс ($p=0,01$) ортопедичного лікування.

Вивчаючи кореляційні зв'язки показників м'якого нальоту у приясенній ділянці на зубах покритих штучними коронками всередині груп нами встановлено, що у пацієнтів II підгрупи існують прямі середні кореляційні зв'язки у динаміці: до лікування і 1 міс ($r=0,55$ при $p=0,001$), 1 міс і 6 міс ($r=0,49$ при $p=0,002$), та 6 міс і 12 міс ($r=0,65$ при $p=0,005$) ортопедичного лікування. Відмічали й сильний кореляційний зв'язок між 1 міс і 12 міс ($r=0,67$ при $p=0,001$) ортопедичного лікування.

Подібні середні кореляційні зв'язки спостерігалися у пацієнтів III підгрупи: до лікування і 1 міс ($r=0,40$ при $p=0,001$), 1 міс і 6 міс ($r=0,49$ при $p=0,01$), та 6 міс і 12 міс ($r=0,52$ при $p=0,03$) ортопедичного лікування. Натомість, у цій групі зафіксовані середні кореляційні зв'язки до лікування і 6 міс ($r=0,42$ при $p=0,007$), до лікування і 12 міс ($r=0,63$ при $p=0,04$) та слабкий кореляційний зв'язок між 1 міс і 12 міс ($r=0,24$ при $p=0,001$) ортопедичного лікування.

Наступним етапом було вивчення індексу кровоточивості ясенних сосочків у приясенній ділянці зубів покритих штучними коронками у сформованих

групах пацієнтів. Так, індекс кровоточивості ясенних сосочків у приясенній ділянці зубів покритих штучними коронками у пацієнтів II групи, яким проводилося ортопедичне лікування незнімними конструкціями із цирконію загальноприйнятим методом, через 1 міс становила ($0,60\pm 0,10$) бала, при $p=0,001$, яка поступово збільшувалася на 6 міс ($1,00\pm 0,10$) бала, ($p=0,003$) та 12 міс ($1,36\pm 0,13$) бала, ($p=0,01$) ортопедичного лікування (Рис. 2).

У пацієнтів III групи, яким проведено ортопедичне лікування незнімними конструкціями зубних протезів із цирконію на основі попереднього планування препарування вітальних зубів за аналізом обстеження конусно-променевої комп'ютерної томографії зубів, спостерігали нижчі показники кровоточивості ясенних сосочків у приясенній ділянці зубів покритих штучними коронками, які через 1 міс становили ($0,57\pm 0,07$) бала, ($p=0,001$), незначно збільшувалися на 6 міс ($0,78\pm 0,07$) бала, ($p=0,05$) та 12 міс ($1,01\pm 0,06$) бала, ($p=0,02$) ортопедичного лікування, але залишалися на вірогідно нижчому рівні у порівнянні з пацієнтами II групи.

Одержані показники III групи засвідчують про відсутність кровоточивості папілярно-маргінальних ділянок ясен обстежуваних зубів покритих штучними коронками.

Порівнюючи показники між досліджуваними групами, одержані дані кровоточивості папілярно-маргінальних ділянок ясен обстежуваних власне зубів і зубів покритих штучними коронками незначно відрізнялися між пацієнтами I і II групи впродовж терміну 1 міс ($p=0,17$) і 6 міс ($p=0,08$), окрім 12 міс ($p=0,02$) та II і III групи на 1 міс ($p=0,17$) і 6 міс ($p=0,11$), окрім 12 міс ($p=0,01$) ортопедичного лікування. Показники кровоточивості папілярно-маргінальних ділянок ясен обстежуваних зубів покритих штучними коронками у пацієнтів між I і III групою вірогідно не відрізнялися між собою впродовж терміну 1 міс ($p=0,13$), 6 міс ($p=0,38$) і 12 міс ($p=0,22$) ортопедичного лікування.

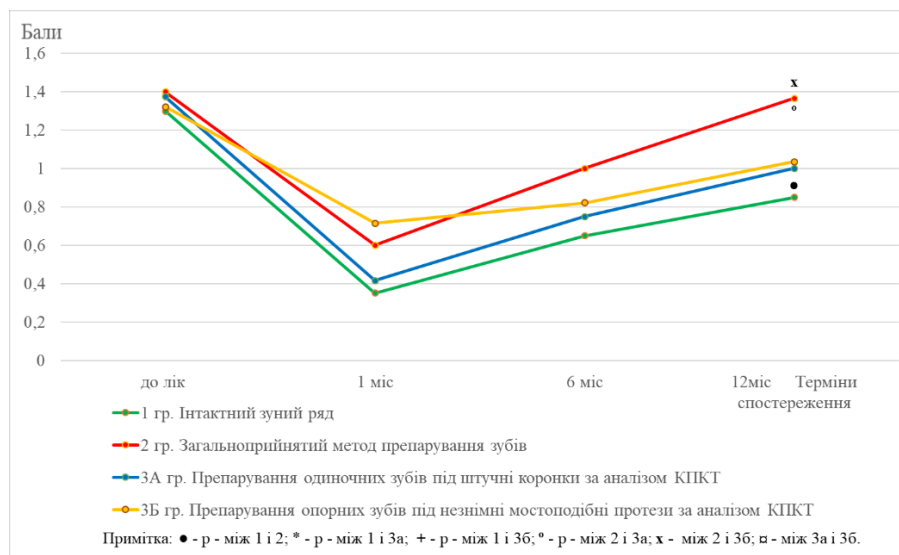


Рис. 2. Динаміка змін показників індексу кровоточивості ясенніх сосочків у приясенній ділянці зубів покритих штучними коронками пацієнтів при ортопедичному лікуванні НКЗП.

Таким чином, одержані дані кровоточивості папілярно-маргінальних ділянок ясен зубів покритих штучними коронками усіх обстежених груп пацієнтів до ортопедичного лікування перебували на одному рівні, що свідчить про однакові умови проведення дослідження. Зменшення кровоточивості папілярно-маргінальних ділянок ясен зубів, покритих штучними коронками, у пацієнтів III групи у порівнянні з II групою починається уже на 6 міс і достовірно відрізняються на 12 міс ортопедичного лікування, що вказує на краще крайове прилягання штучних коронок до власне тканин зубів у динаміці лікування та підтверджує доцільність проведення попереднього прогнозування можливості проведення достатнього препарування вітальних зубів під штучні коронки на основі КПКТ.

Порівнюючи показники кровоточивості папілярно-маргінальних ділянок ясен зубів покритих одиночними штучними коронками у пацієнтів III групи і біля опорних зубів покритих штучними коронками мостоподібних протезів цієї ж групи, нами не виявлено вірогідної різниці впродовж усього терміну: 1 міс ($p=0,11$), 6 міс ($p=0,74$) і 12 міс ($p=0,83$) ортопедичного лікування. Не виявлено вірогідної різниці впродовж усього терміну ортопедичного лікування: 1 міс ($p=0,70$), 6 міс ($p=0,62$) і 12 міс ($p=0,43$) біля зубів покритих одиночними штучними коронками у пацієнтів III і власних зубів I групи.

Порівнюючи показники кровоточивості папілярно-маргінальних ділянок ясен зубів покритих одиночними штучними коронками у пацієнтів III групи із покритими штучними коронками опорних зубів мостоподібних протезів II групи пацієнтів, нами отримано подібну різницю до вище одержаних результатів між цими групами на 1 міс ($p=0,30$), 6 міс ($p=0,19$) і на 12 міс, при $p=0,05$ ортопедичного лікування.

Аналіз кореляційних зв'язків показників кровоточивості папілярно-маргінальних ділянок ясен зубів покритих штучними коронками всередині груп показав, що у пацієнтів II підгрупи існують прямі середні кореляційні зв'язки у динаміці: до ортопедичного лікування і 1 міс ($r=0,36$ при $p=0,001$), 1 міс і 6 міс ($r=0,52$ при $p=0,003$) та 6 міс і 12 міс ($r=0,49$ при

$p=0,01$). Також зафіксовано слабкий кореляційний зв'язок до лікування і 6 міс ($r=0,29$ при $p=0,04$), між 1 міс і 12 міс ($r=0,67$ при $p=0,001$) та сильний кореляційний зв'язок між 1 міс і 12 міс ($r=0,72$ при $p=0,001$) ортопедичного лікування.

Встановлено, що існують слабкі кореляційні зв'язки у пацієнтів III підгрупи у період до лікування і 1 міс ($r=0,26$ при $p=0,001$), 1 міс і 6 міс ($r=0,32$ при $p=0,05$), та 6 міс і 12 міс ($r=0,29$ при $p=0,02$) ортопедичного лікування. Нами відмічено, у цій групі слабкий кореляційний зв'язок до лікування і 6 міс ($r=0,30$ при $p=0,002$), середній – до лікування і 12 міс ($r=0,57$ при $p=0,01$) та слабкі кореляційні зв'язки між 1 міс і 6 міс ($r=0,32$ при $p=0,05$) та 1 міс і 12 міс ($r=0,16$ при $p=0,001$) ортопедичного лікування.

Продовженням дослідження було вивчення пародонтального індексу зубів покритих штучними коронками, який відображає стан пародонта на основі низки показників: важкість гінгівіту, наявність пародонтальних кишень, рухомість зубів, деструкцію кісткової тканини.

Так, у пацієнтів II групи, яким проводилося ортопедичне лікування незнімними конструкціями із цирконію загальноприйнятим методом, пародонтальний індекс зубів покритих штучними коронками вірогідно збільшувався ($p=0,001$): через 1 міс ($1,13\pm 0,13$) бала, 6 міс ($2,73\pm 0,13$) бала, та 12 міс ($3,76\pm 0,17$) ортопедичного лікування.

У пацієнтів III групи, яким проведено ортопедичне лікування незнімними конструкціями зубних протезів із цирконію на основі попереднього планування препарування вітальних зубів за аналізом конусно-променевої комп'ютерної томографії зубів, спостерігали дещо нижчі показники пародонтального індексу зубів покритих штучними коронками у порівнянні з пацієнтами II групи, які через 1 міс становили ($1,07\pm 0,09$) бала, ($p=0,001$), незначно збільшувалися, але залишалися на значно нижчому рівні у порівнянні з пацієнтами II групи на 6 міс ($2,17\pm 0,08$) бала, ($p=0,001$) і 12 міс ($3,01\pm 0,13$) бала, ($p=0,001$) ортопедичного лікування. Таким чином, одержані показники цієї групи засвідчують про кращий стан показників

пародонтального індексу зубів покритих штучними коронками у віддалених термінах ортопедичного лікування у порівнянні з показниками II групи пацієнтів.

Порівнюючи показники пародонтального індексу зубів покритих штучними коронками між досліджуваними групами пацієнтів встановлено вірогідну різницю отриманих даних ($p=0,001$) I групи контролю і II групи та I групи і III групи впродовж усього терміну (1-12 міс) ортопедичного лікування (Рис. 3). Однак, спостерігалася вірогідна різниця ($p=0,002$) між II і III клінічною групою у період 6-12 міс ортопедичного лікування.

Одержані показники пародонтального індексу зубів, покритих штучними коронками, у пацієнтів до

ортопедичного лікування II групи ($1,93\pm 0,17$) бала, і III групи ($1,94\pm 0,11$) бала, перебували на одному рівні, що вказують на однакові умови проведення дослідження. Вірогідно нижчі показники пародонтального індексу зубів покритих штучними коронками у пацієнтів III групи у порівнянні з II групою у період 6-12 міс ортопедичного лікування підтверджують краще крайове прилягання штучних коронок до власне тканин зуба та доцільність проведення попереднього прогнозування можливості проведення достатнього препарування з вітальних зубів під штучні коронки на основі КПКТ.

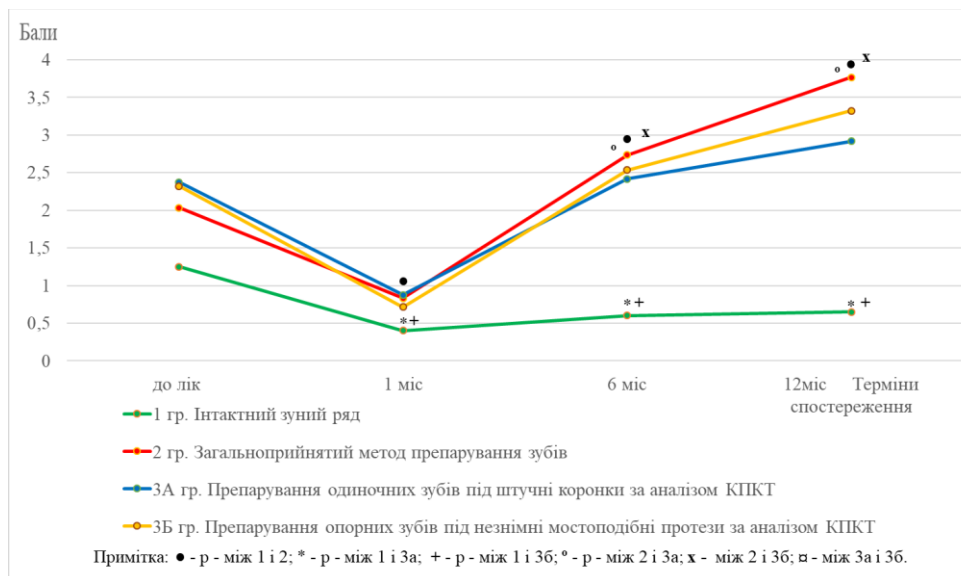


Рис. 3. Динаміка змін показників пародонтального індексу зубів покритих штучними коронками пацієнтів при ортопедичному лікуванні НКЗП.

Порівнюючи показники пародонтального індексу зубів покритих одиночними штучними коронками у пацієнтів III групи і опорних зубів покритих штучними коронами мостоподібних протезів цієї ж групи, нами не виявлено вірогідної різниці впродовж усього терміну ортопедичного лікування: 1 міс ($p=0,44$), 6 міс ($p=0,92$) і 12 міс ($p=0,30$). Однак, спостерігалася вірогідна різниця показників пародонтального індексу впродовж усього терміну ортопедичного лікування I групи контролю з III групою пацієнтів як з показниками на одиночних штучних коронках – 1 міс ($p=0,002$), 6 міс і 12 міс ($p=0,001$) так і показниками опорних зубів мостоподібних протезів – 1 міс ($p=0,002$), 6 міс і 12 міс ($p=0,001$).

Попри те спостерігалася й вірогідна різниця показників пародонтального індексу впродовж 6 міс і 12 міс ортопедичного лікування II групи з III групою пацієнтів, як з показниками на одиночних штучних коронках – 6 міс ($p=0,009$) і 12 міс ($p=0,001$) так і показниками опорних зубів мостоподібних протезів – 6 міс ($p=0,01$) і 12 міс ($p=0,02$).

Встановлено кореляційні зв'язки пародонтального індексу зубів покритих штучними коронками всередині II групи пацієнтів ($p=0,001$): прямий сильний кореляційний зв'язок у період до лікування і 1 міс ($r=0,76$), середній у період 1 міс і 6 міс ($r=0,64$) та сильний у період 6 міс і 12 міс ($r=0,82$) ортопедичного

лікування. Відмічали й сильний кореляційний зв'язок у період до лікування і 6 міс ($r=0,86$), до лікування і 12 міс ($r=0,81$) та 1 міс і 12 міс ($r=0,73$), при $p=0,001$ ортопедичного лікування.

Подібні кореляційні зв'язки спостерігалися у пацієнтів III підгрупи ($p=0,001$): сильний – до лікування і 1 міс ($r=0,79$), середній – 1 міс і 6 міс ($r=0,40$), та сильний – 6 міс і 12 міс ($r=0,70$) ортопедичного лікування. Натомість, у цій групі зафіксовані (при $p=0,001$): середні кореляційні зв'язки до лікування і 12 міс ($r=0,59$), 1 міс і 12 міс ($r=0,56$) ортопедичного лікування.

Нами встановлено закономірні прямі кореляційні зв'язки у обстежених груп пацієнтів між показниками м'якого нальоту, індексу кровоточивості ясенних сосочків у приясенній ділянці та пародонтального індексу зубів, покритих штучними коронками, у динаміці ортопедичного лікування.

Так, у пацієнтів III групи спостерігалися прямі сильні кореляційні зв'язки між показниками м'якого нальоту і індексу кровоточивості ясенних сосочків у приясенній ділянці зубів покритих штучними коронками у період до лікування ($r=0,95$ при $p=0,01$), через 1 міс ($r=0,83$ при $p=0,04$), через 6 міс ($r=0,84$ при $p=0,01$) та через 12 міс ($r=0,87$ при $p=0,01$) ортопедичного лікування. Виявлено прямі середні кореляційні зв'язки між показниками м'якого нальоту у

присясній ділянці і пародонтальним індексом зубів покритих штучними коронками у період до лікування ($r=0,59$ при $p=0,01$), через 1 міс ($r=0,52$ при $p=0,001$) та через 12 міс ($r=0,35$ при $p=0,001$) ортопедичного лікування. Відмічено прямі середні кореляційні зв'язки (при $p=0,001$) між показниками індексу кровоточивості ясенних сосочків у присясній ділянці і пародонтальним індексом зубів покритих штучними коронками у період до лікування ($r=0,60$), через 1 міс ($r=0,52$) та слабкі кореляційні зв'язки через 12 міс ($r=0,29$).

Подібні кореляційні зв'язки встановлено і у пацієнтів II групи – прямі сильні кореляційні зв'язки між показниками м'якого нальоту і індексу кровоточивості ясенних сосочків у присясній ділянці зубів покритих штучними коронками у період через 6 міс ($r=0,77$ при $p=0,04$) та через 12 міс ($r=0,86$ при $p=0,001$) ортопедичного лікування. Виявлено прямий сильний кореляційний зв'язок між показниками м'якого нальоту у присясній ділянці і пародонтальним індексом зубів покритих штучними коронками у період до лікування ($r=0,68$ при $p=0,003$), слабкий кореляційний зв'язок через 1 міс ($r=0,30$ при $p=0,03$) та середній кореляційний зв'язок (при $p=0,001$) через 6 міс ($r=0,58$), і через 12 міс ($r=0,54$) ортопедичного лікування. Зафіксовано прямий середній кореляційний зв'язок між показниками індексу кровоточивості ясенних сосочків у присясній ділянці і пародонтальним індексом зубів покритих штучними коронками у період до лікування ($r=0,66$ при $p=0,001$), слабкий кореляційний зв'язок через 1 міс ($r=0,22$ при $p=0,005$) та середній кореляційний зв'язок через 6 міс ($r=0,48$ при $p=0,001$) і через 12 міс ($r=0,52$ при $p=0,001$) ортопедичного лікування.

Вивчаючи кореляційні зв'язки в групах спостереження у динаміці ортопедичного лікування НКЗП встановлено вірогідно пряму залежність розвитку інтенсивності запального процесу присясної ділянки і пародонтальних змін біля зубів, покритих штучними коронками, від кількості утвореного нальоту та рівня гігієни їх присясної ділянки, яка залежить від нависаючих країв штучних коронок та чіткості переходу і прилягання їх до власне тканини зуба. Таким чином можемо стверджувати, що кількість утвореного нальоту у місці переходу штучних коронок у власне тканини зуба є одним із причинних факторів розвитку запальних процесів СО у присясній ділянці, змін у тканинах маргінального пародонту та напряму залежить від правильного препарування коронкової частини вітальних зубів під штучні коронки.

Висновки.

1. Проведення попереднього прогнозування можливості безпечного і правильного препарування вітальних зубів під штучні коронки на основі КПКТ має суттєвий позитивний вплив на результат препарування вітальних зубів під штучні коронки, краще прилягання штучних коронок у присясній ділянці до власне тканин зубів про що свідчать клінічні показники м'якого нальоту, індекс кровоточивості ясенних сосочків у присясній ділянці та пародонтальний індекс зубів, покритих штучними коронками, у динаміці ортопедичного лікування.

2. Кореляційними зв'язками підтверджено вірогідно пряму залежність розвитку інтенсивності запального процесу присясної ділянки, ступеня тяжкості пародонтальних змін біля зубів, покритих

штучними коронками, від рівня гігієни їх присясної ділянки.

3. Рівень гігієни присясної ділянки зубів, покритих штучними коронками напряму залежить від правильного препарування коронкової частини зуба під штучну коронку, нависаючих країв штучних коронок, чіткості переходу і прилягання їх до власне тканин зуба.

Перспективи подальших досліджень. Продовженням наукової роботи стане вивчення у клінічних умовах впливу планування прогнозованого об'єму препарування різних груп зубів під незнімні конструкції зубних протезів за аналізом конусно-променевої комп'ютерної томографії у більш пізні терміни після ортопедичного лікування з врахуванням індивідуальних анатомічних особливостей будови зубів та деформації зубних рядів.

References.

1. Gasiuk PA, Radchuk VB, Brekhlichuk PP, Kalashnikov DV, Zubchenko SG. The effect of odontopreparation for fixed orthopedic structures on the tooth pulp from the point of view of morphology. *Mathematical morphology. Electronic mathematical and medical-biological journal.* 2015;14(4).
2. Gasiuk PA., Radchuk VB, Brekhlichuk PP, Kalashnikov DV, Zubchenko SG. The influence of orthodontics preparation for the unfixed orthodontic constructions on the tooth pulp from the point of view of morphology. *Intermedical journal.* 2015;III (5):39-43.
3. Kordiiak AYU, Dydyk NM, Pavlychko RR. Investigation of the state of periapical tissues of teeth depending on the type of applied pin structures with or without restoration of the coronal part with artificial crowns. *Ukrainian Dental Almanac.* 2016;3(1):55-8.
4. Holik VP, Diudina IL. The effect of hard tissue preparation on the tooth pulp during treatment with fixed prosthesis structures. *Bulletin of Problems of Biology and Medicine.* 2013;4(1(104)):15
5. Korobeinikov LS, Korobeinikova YuL, Korol DM, Khavalkina LM. Criteria for evaluating abutment teeth for metal-ceramic structures according to the results of cone-beam computed tomography. *Bulletin of Problems of Biology and Medicine.* 2018;4(2(147)):237-241.
6. Hasiuk PA, Radchuk VB, Brekhlichuk PP, Kalashnikov DV, Zubchenko SH. Methods of digital volumetric scanning of the tooth stump by applying Computer Aided Design-technology. *Mathematical morphology. Electronic mathematical and medical-biological journal.* 2015;14(2).
7. Davidovich G, Kotick PG. The use of CAD/CAM in dentistry. *Dental clinics of North America.* 2011;55(3):559-70.
8. Hasiuk PA, Radchuk VB. The role of digital volumetric scanning in the preparation of abutment teeth for prosthetics with fixed orthopedic structures. *Bulletin of Biology and Medicine.* 2016;2(1(128)):171-3.
9. Kuts PV, Nespriadko VP, Uhryn MM, Zablotskyi YaV, Shelest Ye, Drobiazho MH, Solonko MYu. Modern aspects of radiology in dentistry. *News of Dentistry.* 2011;1:64-69.

10. Borysenko AV, editor. Therapeutic dentistry. In 4 volumes. Periodontal diseases. Kyiv: Medicine; 2018;(3):624.
11. Forthofer RN, Lee ES, Hernandez M. Biostatistics: A Guide to Design, Analysis, and Discovery. Amsterdam. Elsevier Academic Press. 2007;502.
12. Detsyk OZ. Methodological approaches to generalization of scientific research results. Galician Medical Journal. 2011;18(2):5-8.

UDC 616.314-089.818.1+616.314-77+616-073.7

**EFFECTIVENESS OF THE METHOD OF
SELECTING THE OPTIMAL PREPARATION OF
THE VITAL TEETH FOR FIXED DENTURES
BASED ON THE ANALYSIS OF CONE BEAM
COMPUTED TOMOGRAPHY**

M.I. Paliychuk, M.M. Rozhko

*Ivano-Frankivsk National Medical University,
Department of Stomatology of Postgraduate Education,
Ivano-Frankivsk, Ukraine
ORCHID ID: 0009-0003-9781-5942,
e-mail: paliichuk_My@ifnmu.edu.ua
ORCHID ID: 0000-0002-6876-2533.
e-mail: mrozhko@ifnmy.edu.ua*

Abstract. The relevance of the study is to investigate the clinical effectiveness of the developed method of choosing the optimal preparation of the vital teeth for fixed dentures (FDs) based on the analysis of cone beam computed tomography (CBCT).

Objective of the study. To study the clinical efficacy of the developed method of choosing the optimal preparation of the vital teeth for fixed dentures by the analysis of cone beam computed tomography.

Material and Methods. Orthopedic treatment with fixed denture structures (FDs) was examined and performed in 102 patients.

The analysis of the preliminary planning of the orthopedic treatment with FDs was carried out on the basis of the examination using CBCT for teeth of the upper and lower jaws of patients and the application software, in particular the function "Measurements and Overlays – Measure angle".

The effectiveness of orthopedic treatment was assessed on the basis of dynamic observation and comparative analysis of clinical and laboratory parameters: the

level of oral hygiene, the presence of inflammation of the gingival area and the severity of periodontal changes near the abutment teeth before treatment and after fixation of the structures after 1, 6, 12 months.

The examination was carried out on an X-ray machine with the function of a Veraviewepocs 3D R100 P computed tomography scanner.

Results of the study and discussion. In patients who underwent orthopedic treatment with fixed denture structures on the basis of preliminary planning of the preparation of the vital teeth, according to the analysis of cone-beam computed tomography of the teeth, significantly lower rates were found at 12 months of orthopedic treatment: soft plaque in the gingival area on teeth covered with artificial crowns (1.17 ± 0.09) points, compared to the treatment of patients with the conventional method – (1.63 ± 0.16) points (at $p=0.01$); index of gingival papillae bleeding in the gum area of teeth covered with artificial crowns (1.01 ± 0.06) points and (1.36 ± 0.13) points (at $p=0.05$), respectively, and periodontal index of teeth covered with artificial crowns (3.01 ± 0.13) points, and (3.76 ± 0.17) points (at $p=0.02$), respectively, indicating a better fit of artificial crowns in the gingival area to the actual tooth tissue.

Conclusions. The preliminary prediction of the possibility of safe and correct preparation of the vital teeth for artificial crowns on the basis of CBCT has a significant positive effect on the result of preparation of vital teeth for artificial crowns, better artificial crown fit in the gingival region to the actual tooth tissue, as evidenced by clinical indicators of soft plaque, gingival papilla bleeding index in the gum area and periodontal index of teeth covered with artificial crowns in the dynamics of orthopedic treatment. Correlations have confirmed the direct dependence of the development of the intensity of the inflammatory process of the gingival area, the severity of periodontal changes near teeth covered with artificial crowns on the level of hygiene of their gingival area. The level of hygiene of the gingival area of teeth covered with artificial crowns directly depends on the correct preparation of the crown part of the tooth for the artificial crown, the overhanging edges of artificial crowns, the clarity of the transition and their adhesion to the tooth tissue itself.

Keywords: cone beam computed tomography, abutment teeth, periodontium, periodontal indices, defects of teeth and dentition, complications in orthopedic treatment, artificial crowns, orthopedic structures, fixed bridges.

Стаття надійшла в редакцію 14.06.2024 р.

Стаття прийнята до друку 20.06.2024 р.

DOI: 10.21802/artm.2024.2.30.81
УДК 616-089+616-006.6+618.19

РЕЦИДИВИ ГОРМОНОЗАЛЕЖНОГО РАКУ ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ

Д. І. Петриляк², А. В. Андріїв^{1,2}, Ю. В. Стинський², А. Є. Крижанівська^{1,2}

¹*ІФНМУ Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра онкології, м. Івано-Франківськ, Україна*

²*Комунальне некомерційне підприємство «Прикарпатський клінічний онкологічний центр Івано-Франківської обласної ради», відділення гормонозалежних пухлин у жінок, м. Івано-Франківськ, Україна*

ORCID ID: 0009-0000-4426-7469, email: darinapetryliak@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-4905-5497, email: romalina8/@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-6705-4399, email: stinskiy@ukr.net

ORCID ID: 0000-0001-7720-7374, email: akryzhanivska@ifnmu.edu.ua

Резюме. Рак грудної залози – найпоширеніший серед онкозахворювань у жінок останнього десятиріччя. Згідно з даними IARC за 2022 рік, у США поширеність складає 25.0%, в Європі – 26.4%, а в Україні – 22.8. Проблема залишається актуальною, оскільки дослідження допомагають з'ясувати відмінності в агресивності й локалізації рецидивів, що важливо для розробки ефективних стратегій лікування та попередження повернення захворювання.

Мета. Визначення залежності ризику виникнення рецидиву між первинною стадією та типом раку грудної залози, терміном виникнення рецидиву до стадії локалізації метастазів до стадії і оцінка впливу прийому гормонотерапії.

Матеріали і методи. Дослідження ґрунтується на аналізі рецидивів 89 пацієнтів із гормонозалежним РГЗ. Детально вивчено й оцінено аналіз виникнення рецидиву в залежності від початкової стадії (I-III), його локалізації та прийому гормонотерапії.

Проведено порівняльний аналіз рецидивів люмінального РГЗ: найменша кількість із I стадією, найбільша – з III. Залежність часу виникнення рецидиву від початкової стадії. У хворих з I стадією – найтриваліший, з II – середній, а з III – найменший. Тенденція поширеності рецидиву залежно від локалізації. Найменший відсоток із місцевим рецидивом – 9%, метастазування в кістки – 23%, інші локалізації віддалених метастазів – 25%, множинні віддалені метастази найвищий – 43%. Аналіз лікування пацієнтів на гормонозалежний РГЗ гормонотерапією в ад'ювантному режимі у співвідношенні до стадії та типу – 82%, які отримали гормонотерапію, недотримання – 18%.

Висновки. За даними нашого аналізу очевидно: відсоток пацієнтів із III стадією значно перевищує відсоток з I стадією. Пацієнтів, із уперше виявленою III стадією та люмінальним підтипом В на 10% більше, ніж з люмінальним А. Це означає, що ризик виникнення рецидиву надалі зростає залежно від того, яка була первинна стадія та імуногістохімічний підтип раку. На підставі проведеного аналізу відзначаємо: найвища тривалість безрецидивної виживаності у пацієнтів з I початковою стадією, а з III – найнижча, тож у хворих із нижчою первинною стадією більш сприятливий прогноз. Установлено, що пацієнти з пізніми стадіями раку майже в 5 разів частіше стикалися з множинними метастазуваннями в порівнянні до місцевих рецидивів. Метастазування в кістки на 25% переважає в пацієнтів із люмінальним підтипом А, в порівнянні до люмінального В. Ретроспективний аналіз вказує: недотримання прийому гормонотерапії має вплив на ризик виникнення рецидиву раку грудних залоз.

Ключові слова: рак грудної залози, діагностика, лікування, метастази, люмінальний тип А, люмінальний тип В, гормонозалежні типи, рецидиви, гормонотерапія.

Вступ. Злоякісні новоутворення є однією з найважливіших проблем сучасності.

Рак молочної залози наразі одна з найбільших проблем для жіночого здоров'я, а смертність від нього найвища [2]. Згідно з даними Міжнародного агентства з дослідження раку (*International Agency for Research on Cancer*, IARC) за 2022 рік у США поширеність складає 274 375 (25.0%), у Європі 557 532 (26.4%) та 18 096 (22.8%) в Україні [3].

Рак грудної залози залишається серйозною медичною проблемою в усьому світі, і його підтип визначає характер хвороби та прогноз лікування [15, 21]. Серед цих підтипів люмінальні типи А та В, які характеризуються вираженою гормональною залежністю, стають предметом значущої кількості

досліджень у зв'язку зі збільшенням рецидивів. На основі імуногістохімічної експресії гормональних рецепторів усі підтипи раку грудної залози зазвичай класифікують на чотири категорії: позитивний рецептор естрогену (ER+) або люмінальний підтип А - характеризуються наявністю ER та/або PR і відсутністю HER2, а також низькою експресією маркера клітинної проліферації Ki-67 (<20%); позитивний рецептор прогестерону (PR+) або, так званий, люмінальний підтип В, є ER-позитивним, може бути PR-негативним і має високу експресію Ki-67 (>20%); позитивний рецептор епідермального фактора росту людини (HER2+) і тричі негативний (TNBC), у яких відсутня експресія будь-якого з вищезазначених рецепторів [17]. Оскільки приблизно 70-75% інвазивних карцином

грудної залози характеризуються суттєво високою експресією рецепторів естрогену (ER), він є важливою умовою діагностики [8,19]. Ці види раку мають високу частоту відповіді на гормональну терапію (тамоксифен або інгібітори ароматази) й обмежену відповідь на хіміотерапію [5].

На сьогодні показники рівня смертності знизилися завдяки ранньому виявленню та лікуванню раку грудної залози [9, 20]. Незважаючи на це, віддалені метастази є досить поширеними, особливо в жінок із пізнім раком грудної залози, у яких середній термін виживаності становить від двох до трьох років. У 2018 році Zhao S, et al. провели детальний аналіз зв'язку між різними типами раку грудної залози та ймовірністю розвитку віддалених метастазів. Вони виявили, що пацієнти з люмінальним типом А мають найкращий прогноз, маючи низьку частоту рецидивів і високу виживаність [22]. Рецидив переважно виникає на рівні кісток. Люмінальні підтипи В більш агресивні й мають гірший прогноз, ніж люмінальні підтипи А. Кісткові рецидиви є поширеним явищем, але частота вісцеральних рецидивів висока, а виживаність від встановлення діагнозу до рецидиву нижча. Дослідження підтверджують ідею про те, що різні типи раку грудної залози впливають на ризик, місце виникнення метастазів і загальне виживання після метастазування. Згідно з даними Національного інституту раку про «5-річний відносний відсоток виживаності», люмінальні підтипи А та В мають кращі прогнози, порівняно з підтипами HER2 та TNBC, в яких найнижча виживаність. Підтип впливає на виживаність, але стадія на момент постановки первинного діагнозу також залишається ключовим фактором [13]. Крім того, дослідження показують різні рівні рецидиву в залежності від підтипу, і важливо враховувати ці дані під час вибору лікування. До того ж рак грудної залози має схильність до рецидивів, і іноді вони, на жаль, відбуваються, незважаючи на всі зусилля щодо

забезпечення лікування. Після первинного лікування рецидив може статися і через кілька місяців, і навіть через декілька років [3].

Наша наукова стаття спрямована на аналіз рецидивів люмінальних типів А та В раку грудної залози. Це дослідження пропонує висвітлити відмінності в агресивності первинної стадії цих підтипів і локалізації рецидивів, сприяючи в подальшому розв'язку ефективних стратегій лікування, діагностики та попередження повторних випадків захворювання.

Мета дослідження. Визначення залежності ризику виникнення рецидиву між первинною стадією та типом раку грудної залози, терміном виникнення рецидиву до стадії, локалізації метастазів до стадії й оцінка впливу прийому гормонотерапії.

Матеріали і методи. Проведено обстеження всіх випадків рецидивів у хворих на гормонозалежний рак грудної залози, які проходили лікування в КП «Прикарпатський клінічний онкологічний диспансер Івано-Франківської обласної ради» протягом 2016-2022 років. Дослідження базується на аналізі результатів спостереження за рецидивами 89 хворих на гормонозалежний рак грудної залози. Усім пацієнтам імуногістохімічним методом підтверджено діагноз люмінального гормонозалежного раку грудної залози. Учасників дослідження було поділено на дві основні групи за імуногістохімічним типом (просвіт А та просвіт В). Проводили аналіз частоти рецидивів залежно від початкової стадії (I-III), часу виникнення рецидиву, його локалізації та застосування гормональної терапії. Аналіз частоти рецидивів залежно від початкової стадії (I-III) детально вивчено й оцінено період виникнення рецидиву, його локалізацію та прийом гормональної терапії [6].

Результати дослідження та їх обговорення. Передовсім проведено порівняльний аналіз рецидивів люмінального раку грудної залози (підтипи А та В за первинною стадією), які представлені у табл.1.

Таблиця 1

Рецидиви у пацієнток РГЗ із люмінальними типами

Пацієнти з рецидивами РГЗ	Люмінальний тип А	Люмінальний тип В	Усього
I стадія	3(6%)	2(5%)	5(6%)
II стадія	24(49%)	16(40%)	40(45%)
III стадія	22(45%)	22(55%)	44(49%)
Усього	49(100%)	40(100%)	89(100%)

Згідно з проаналізованими даними бачимо таку тенденцію:

- найменша к-сть пацієнтів із I стадією, що становить 6% (5) від загальної кількості пацієнтів, з яких 6% (3) люмінальний А-тип та 5% (2) люмінальний В-тип;

- відповідно пацієнтів з II стадією всього 45% (40), де люмінальний А-тип становить 49% (24), а люмінальний В-тип – 40% (16);

- найбільша кількість досліджуваних пацієнтів із III стадією – 49% (44), з них люмінальний А-тип – 45% (22), а люмінальний В-тип – 55% (22).

Завдяки вказаному аналізу чітко зрозуміло, що відсоток і кількість з III стадією вищий у

порівнянні з I стадією на 43%, відповідно, при співвідношенні між підтипами люмінальних В до люмінальних А пацієнтів із III стадією на 10% більше. Тобто, чим вища первинна стадія та агресивніший тип (люмінальний А чи В), тим вищий ризик виникнення рецидиву в подальшому.

Також важливим фактором постає час виникнення рецидиву. До порівняння взято середній термін (у місяцях) появи рецидиву від дати вперше встановленого діагнозу на рак грудних залоз до I-III стадій і люмінальних типів А та В й обчислено стандартні похибки (табл.2).

Таблиця 2

Час до виникнення рецидиву в пацієток на РГЗ

Час до виникнення рецидиву	I стадія (n=5)	II стадія (n=40)	III стадія (n=44)
Люмінальний А тип	31 міс. ± 2 міс.	30.5 міс. ± 4.4 міс.	27.13 міс. ± 3.9 міс.
Люмінальний В тип	39 міс. ± 15 міс.	32.2 міс. ± 3.3 міс.	28.7 міс. ± 3.7 міс.

З наведеної таблиці помічаємо таку динаміку:

- найдовший час до виникнення рецидиву в пацієнтів з I стадією, де група з люмінальним типом А складає 31 міс. ± 2 міс., з люмінальним типом В – 39 міс. ± 15 міс.;

- середня безрецидивна виживаність пацієнтів із II стадією складає 30.5 міс. ± 4.4 міс. з люмінальним типом А, а з люмінальним типом В – 32.2 міс. ± 3.3 міс.;

- найбільш короткий час у пацієнтів з первинною III стадією: люмінальний А-тип – 27.13 міс. ± 3.9 міс., та люмінальний В-тип – 28.7 міс. ± 3.7 міс.

Отже, на підставі проведеного аналізу встановлено: час до виникнення рецидиву прямо залежить від початкової стадії. У хворих з I стадією виявлено найбільш тривалий проміжок часу до виникнення рецидиву від моменту встановлення первинного діагнозу, у той час як у хворих з II – цей проміжок є середнім, а в III – найменшим [7].

Наступним етапом визначено тенденцію поширеності рецидиву залежно від локалізації (табл. 3).

Таблиця 3

Локалізація рецидивів

Метастазування	Люмінальний тип А	Люмінальний тип В	Загальна к-сть
Місцевий рецидив	3(6%)	5(13%)	8(9%)
Метастази в кістках	17(35%)	4(10%)	21(23%)
Множинні метастази (декілька локалізацій)	19(39%)	19(47%)	38(43%)
Інші локалізації	10(20%)	12(30%)	22(25%)
Усього	49(100%)	40(100%)	89(100%)

Досліджувану групу пацієнтів класифіковано за типами й первинними стадіями. Взято до уваги місцевий або локальний рецидив, віддалений (метастатичний рак) у кістки, множинний метастатичний рак (декілька локалізацій) й інші (найменш характерні віддалені локалізації метастазування в пацієнтів на гормонозалежний рак грудної залози), такі як: метастази в печінку, легені, відділені лімфатичні вузли, сполучну тканину [1, 21].

Згідно з проведеним дослідженням:

- найменший відсоток пацієнтів із місцевим рецидивом – 9% (8), з них 6% (3) – люмінальні типи А та 13% (5) – люмінальні типи В;

- наступне за поширеністю йде метастазування в кістки, що становить 23% (21), з яких люмінальний А-тип має 35% (17), а люмінальний В-тип – 10% (4);

- інші локалізації віддалених метастазів займають 25% (22), де люмінальний тип А має 20% (10), а люмінальний тип В – 30% (12);

- множинні віддалені метастази (декілька локалізацій) посідають першу сходинку та становлять 43% (38), а саме: 39% (19) люмінальний тип А та 47% (19) – люмінальний тип В. Слід зауважити, що до цієї групи включено також метастазування в кістки, місцевий рецидив та інші локалізації [11, 12].

Важливо звернути увагу: низький відсоток локального рецидиву в досліджуваних пацієнтів

свідчить про адекватність попередньо проведеного лікування пацієнтів. Доведено, метастазування в кістки у пацієнтів з люмінальним типом А, в порівнянні з люмінальним В значно переважає на 25%. Згідно з літературними даними метастазування в кістки є найбільш характерним для люмінальних підтипів А [11, 12]. Крім того, в пацієнтів із пізніми стадіями раку було виявлено таке: більшість із них стикалася із множинним метастазуванням, що відрізнялося від ситуації пацієнтів, які розпочали лікування на ранніх стадіях хвороби. До порівняння: в 4.7 разів частіше ніж при місцевих рецидивах.

Взято до уваги лікування пацієнтів на гормонозалежний рак грудної залози гормонотерапією в ад'ювантному режимі у співвідношенні до стадії та типу (табл. 4, рис. 1).

82% (73) пацієнтів отримали рекомендовану гормонотерапію, де при люмінальному типі А 71% (35) дотримувалися лікування, при люмінальному типі В – 93% (37); категорія пацієнтів, які не дотримувалися гормонотерапії з невідомих причин, складає 18% (16), з них 29% (14) з люмінальним типом А та 5% (2) з люмінальним типом В.

При аналізі отриманих даних бачимо: не всі пацієнти дотримувалися прийому гормонотерапії, що взаємопов'язано з ризиком виникнення рецидиву в хворих на гормонозалежний рак грудних залоз [10, 11, 14, 16].

Таблиця 4

Ад'ювантна гормонотерапія люмінальних типів РГЗ

	Тамоксифен	Інгібітори ароматази	Недотримання гормонотерапії
I	2	0	1
II	20	0	4
III	13	0	9
Усього Люм тип А (n=49)	35 (71%)	0 (0%)	14 (29%)
I	2	0	0
II	15	0	1
III	20	1	1
Усього Люм тип В (n=40)	37 (93%)	1 (2%)	2 (5%)
Усього Люм А та В (n=89)	72 (81%)	1 (1%)	16 (18%)

Висновки. За даними нашого аналізу очевидно: відсоток пацієнтів із III стадією значно перевищує відсоток з I. Хворих, із уперше виявленою III стадією та люмінальним підтипом В на 10% більше, ніж із люмінальним А. Це означає, що ризик виникнення рецидиву надалі зростає залежно від того, яка була первинна стадія та імуногістохімічний підтип раку. На підставі проведеного аналізу відзначаємо: найвища тривалість безрецидивної виживаності в пацієнтів з I початковою стадією, а з III – найнижча, тож у хворих із нижчою первинною стадією більш сприятливий прогноз. Установлено, що пацієнти з пізніми стадіями раку майже в 5 разів частіше стикалися із множинними метастазуваннями в порівнянні до місцевих рецидивів. Метастазування в кістки на 25% переважає в пацієнтів з люмінальним підтипом А, в порівнянні до люмінального В. Ретроспективний аналіз указує, що недотримання прийому гормонотерапії має вплив на ризик виникнення рецидиву раку грудних залоз.

Перспективи подальших досліджень. Визначення причин виникнення рецидивів у люмінального А та В типу та вибір найбільш ефективного лікування.

References.

- Ali HR, Glont SE, Blows FM, Provenzano E, Dawson SJ, Liu B, et al. Pd-L1 Protein Expression in Breast Cancer is Rare, Enriched in Basal-Like Tumours and Associated With Infiltrating Lymphocytes. *Ann Oncol.* 2015; 26(7):1488–93. doi: 10.1093/annonc/mdv192
- Anothaisintawee T, Wiratkapun C, Lerdsitthichai P, Kasamesup V, Wongwaisayawan S, Srinakaran J, et al. Risk factors of breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Asia Pac. J. Public Health.* 2013; 25:368–387. doi: 10.1177/1010539513488795.
- Arnold M, Morgan E, Runggay H, Deependra Singh AM, Laversanne M, Vignat J, et al. Current and future burden of breast cancer: Global statistics for 2020 and 2040. *2022;66:15-23.* doi: 10.1016/j.breast.2022.08.010. Epub 2022 Sep 2. PubMed.
- Azim HA, Kamal NS, Azim HA, Jr. Bone metastasis in breast cancer: the story of RANK-ligand. *J. Egypt. Natl Cancer Inst.* 2012; 24:107–114. doi: 10.1016/j.jnci.2012.06.002.
- Bradley R, Burrett J, Clarke M, Davies C, Duane F, Evans V, et al. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: Patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet.* 2015; 386:1341–1352. doi: 10.1016/S0140-6736(15)61074-1
- Cardoso F, Harbeck N, Barrios CH, Bergh J, Cortés J, El Saghir N. Research needs in breast cancer. *Ann Oncol.* 2017;28(2):208–217. doi: 10.1093/annonc/mdw571
- Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2019;30(8):1194–1220. doi: 10.1093/annonc/mdz173.
- Chen WY, Hankinson SE, Schnitt SJ, Rosner BA, Holmes MD, Colditz GA. Association of hormone replacement therapy to estrogen and progesterone receptor status in invasive breast carcinoma. *Cancer.* 2004;101:1490–1500.
- Dieli-Conwright CM, Lee K, Kiwata JL. Reducing the risk of breast cancer recurrence: an evaluation of the effects and mechanisms of diet and exercise. *Curr. Breast Cancer Rep.* 2016;8(3):139–150. doi: 10.1007/s12609-016-0218-3.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet.* 2005;365(9472):1687–717.
- Eckhardt BL, Francis PA, Parker BS, Anderson RL. Strategies for the discovery and development of therapies for metastatic breast cancer. *Nat Rev Drug Discov.* 2012;11(6):479–97. doi: 10.1038/nrd2372
- Gerratana L, Fanotto V, Bonotto M, Bolzonello S, Minisini AM, Fasola G, Puglisi F. Pattern of metastasis and outcome in patients with breast cancer. *Clin Exp Metastasis.* 2015;32(2):125–33. doi: 10.1007/s10585-015-9697-2.
- Gobbini E, Ezzalfani M, Dieras V, Bachelot T, Brain E, Debled M. Time trends of overall survival among metastatic breast cancer patients in the real-life ESME cohort. *Eur J Canc.* 2018;96:17–24. doi: 10.1016/j.ejca.2018.03.015.
- Greenlee H, Balneaves LG, Carlson LE, Cohen M, Deng G, Hershman D, et al. Clinical Practice Guidelines on the Use of Integrative Therapies as Supportive Care in Patients Treated for Breast Cancer. *JNCI Monographs.* 2014;2014:346–358.
- Harbeck N, Penault-Llorca F, Cortes J, Gnant M, Houssami N, Poortmans P, et al. Breast cancer. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2019;23:66. doi: 10.1038/s41572-019-0111-2.
- Li Z, Kang Y. Emerging therapeutic targets in metastatic progression: A focus on breast

- cancer. *Pharmacol. Ther.* 2016;161:79–96. doi: 10.1016/j.pharmthera.2016.03.003.
17. Orrantia-Borunda E, Anchondo-Nuñez P, Acuña-Aguilar LE, Gómez-Valles FO, Ramírez-Valdespino CA, Mayrovitz HN: Subtypes of Breast Cancer. 2022;42:32-39. doi.org/10.36255/exon-publications - breast-cancer-subtypes
18. Tot T, Viale G, Rutgers E, Bergsten-Nordström E, Costa A. Optimal breast cancer pathology manifesto. *Eur J Canc.* 2015; 51:2285–2288. doi: 10.1016/j.ejca.2015.06.127.
19. Turkoz FP, Solak M, Petekkaya I, Keskin O, Kertmen N, Sarici F, et al. Association between common risk factors and molecular subtypes in breast cancer patients. *Breast.* 2013; 22: 344–350. doi: 10.1016/j.breast.2012.08.005.
20. Waks AG, Winer EP. Breast Cancer Treatment: A Review. *JAMA.* 2019; 22:288–300. doi: 10.1001/jama.2018.19323.
21. Wu Q, Li J, Zhu S, Wu J, Chen C, Liu Q, Wei W, Zhang Y, Sun S. Breast cancer subtypes predict the preferential site of distant metastases: a SEER based study. *Oncotarget.* 2017. 8(17):27990–27996. doi: 10.18632/oncotarget.15856.
22. Zhao S, Zuo W-J, Shao Z-M, Jiang Y-Z. Molecular subtypes and precision treatment of triple-negative breast cancer. 2020;8(7):10-11. doi: 10.21037/atm.2020.03.194

UDC 616-089+616-006.6+618.19

RECURRENCES OF HORMONE-DEPENDENT BREAST CANCER

²D. I. Petryliak, ^{1,2}A. V. Andriiv, ²Yu. V. Stynskiy,
^{1,2}A. E. Kryzhanivska

¹*Ivano-Frankivsk National Medical University,
Department of Oncology, Ivano-Frankivsk, Ukraine*
²*Communal non-commercial enterprise "Precarpathian
Clinical
oncology center of the Ivano-Frankivsk Regional
Council" (Ivano-Frankivsk, Ukraine)*
ORCID ID: 0009-0000-4426-7469,
e-mail: darinapetryliak@gmail.com
ORCID ID: 0000-0002-4905-5497,
e-mail: romalina8@gmail.com
ORCID ID: 0000-0002-6705-4399,
e-mail: stynskiy@ukr.net
ORCID ID: 0000-0001-7720-7374,
e-mail: akryzhanivska@ifnmu.edu.ua

Abstract. Breast cancer, the most prevalent cancer among women over the past decade, poses a significant global health challenge. According to the data from IARC for the year 2022, the prevalence in the USA is 25.0%, in Europe - 26.4%, and in Ukraine - 22.8%. The issue remains relevant because studies help elucidate differences in the aggressiveness and localization of recurrences,

which is important for developing effective treatment strategies and preventing disease relapse. However, metastatic breast cancer, particularly bone metastasis, remains a significant challenge, with distant metastases accounting for most cancer-related deaths. Despite advancements, over half a million women worldwide continue to suffer from metastatic breast cancer annually, with 90% of deaths attributed to breast cancer metastasis.

Goal. To determine the risk of breast cancer recurrence with initially diagnosed stage and type of cancer, the recurrence-free survival to the stage, the localization of metastases to the stage, and the impact of hormone therapy.

Materials and methods. This study analyzes recurrence patterns in 89 patients with hormone-dependent breast cancer.

Results. A comparative analysis of relapses in luminal breast cancer (subtypes A and B by primary stage) was conducted, with the smallest number at stage I and the largest at stage III. The dependence of relapse occurrence time on the initial stage was analyzed. For comparison, the average period (in months) from the date of the first established diagnosis of BC to stages I-III and luminal types A and B was considered. It was found that patients at stage I had the longest period until relapse occurrence from the initial diagnosis, at stage II - average interval, and stage III - the shortest. The tendency of relapse prevalence based on localization was determined. The studied group of patients was classified by types and primary stages, considering local recurrence, distant (metastatic cancer) to bones, multiple metastatic cancer, and others. The lowest percentage of studied patients with local recurrence was 9%, bone metastases - 23%, other localizations of distant metastases - 25%, and multiple distant metastases were the most common at 43%. An analysis of treatment for patients with hormone-dependent breast cancer using hormone therapy in adjuvant mode in relation to stage and type revealed that 82% of patients received the recommended hormone therapy, while the category of patients who did not adhere to hormone therapy for unknown reasons - 18%.

Conclusions. According to our analysis, it is evident that the percentage of patients in stage III significantly exceeds those in stage I. Patients with initially diagnosed stage III and luminal subtype B are 10% more than those with luminal subtype A. This implies that the risk of recurrence increases depending on the initial stage and immunohistochemical subtype of cancer. Based on the conducted analysis, the longest recurrence-free survival is noted in patients with stage I, while the lowest is in stage III, indicating a more favorable prognosis in patients with lower initial stages. It has been established that patients with advanced stages of cancer experienced multiple metastases almost 5 times more frequently than local recurrences. Bone metastasis predominates by 25% in patients with luminal subtype A compared to luminal subtype B.

Keywords: breast cancer, diagnosis, treatment, metastases, luminal type A, luminal type B, hormone-dependent types, relapses, hormone therapy.

Стаття надійшла в редакцію 31.03.2024 р.

Стаття прийнята до друку 17.06.2024 р.

DOI: 10.21802/artm.2024.2.30.86
УДК 547.75 + 615.282**ПРОТИГРИБКОВА АКТИВНІСТЬ 1-(4-R-ФЕНІЛ)-3-((1Н-[1,2,4]-ТРІАЗОЛ-5-ІЛ)ТІО)ПІРОЛІДИН-2,5-ДІОНІВ ЩОДО ОСНОВНИХ ЗБУДНИКІВ ОПОРТУНІСТИЧНИХ МІКОЗІВ**

В.В. Процюк

Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра мікробіології, вірусології та імунології, м. Івано-Франківськ, Україна
ORCID: 0000-0001-6909-6993, e-mail: vzasidko@ifnmu.edu.ua

Резюме. У всьому світі, та й в Україні зокрема, спостерігаємо неухильне зростання мікозів. Це пов'язано з негативною дією низки факторів сучасної цивілізації на організм людини: збільшення використання антибіотиків широкого спектру дії, імуносупресивної терапії та зростання кількості хронічних захворювань, таких як діабет і ожиріння. Серед найпоширеніших збудників мікозів одне з очільних місць займають умовно-патогенні дріжджоподібні гриби роду *Candida*. Вони (гриби) є частиною нормальної флори людського організму, але можуть викликати інфекції, коли імунна система скомпрометована або порушено природний баланс мікроорганізмів.

Мета. Вивчити протигрибкову активність 1-(4-R-феніл)-3-((1Н-[1,2,4]-тріазол-5-іл)тіо)піролідін-2,5-діонів щодо основних збудників опортуністичних мікозів і встановити їхні ефективні антифунгальні концентрації.

Матеріали і методи. Об'єктами дослідження були збудники опортуністичних мікозів, а саме: гриби роду *Candida spp.*, *Aspergillus spp.* і *Cryptococcus*. Первинний скринінг протигрибкової активності проводили методом дифузії в агар, більш детальне вивчення ступеня впливу речовин на мікроскопічні гриби у вигляді визначення МІК проводили мікрометодом серійних розведень. Результати аналізували шляхом побудови теплокарт.

Результати дослідження. Встановлено, що 1-(4-R-феніл)-3-((1Н-[1,2,4]-тріазол-5-іл)тіо)піролідін-2,5-діони містять виражену протигрибкову активність щодо всіх досліджуваних об'єктів. Для азолочутливих ізолятів грибів роду *Candida* діапазон значення МІК становив 1,56 – 6,25 мкг/мл, для азолорезистентних – 6,25 – 50 мкг/мл, для штамів грибів роду *Aspergillus* – 6,25 – 50 мкг/мл та 25 – 50 мкг/мл для роду *Cryptococcus*.

Висновок. Досліджувані синтетичні сполуки – похідні 1-(4-R-феніл)-3-((1Н-[1,2,4]-тріазол-5-іл)тіо)піролідін-2,5-діону – проявляють значну протигрибкову активність стосовно умовно-патогенних дріжджоподібних і міцеліальних грибів із переважною фунгіцидною дією. Найвищу антифунгальну активність проявила сполука із замісником хлор (Cl) у положенні 4 фенільного радикалу, а найнижчу – сполука без замісника (гідроген (H) у положенні 4). Протигрибкова активність сполук L 1369 (1-(4-хлорфеніл)-3-((1Н-[1,2,4]-тріазол-5-іл)тіо)піролідін-2,5-діон) і L 95 (1-(4-бромфеніл)-3-((1Н-[1,2,4]-тріазол-5-іл)тіо)піролідін-2,5-діон) поширюється на стійкі до флуконазолу клінічні штами *Candida spp.*, *Cryptococcus neoformans* і *Aspergillus spp.*

Ключові слова: гетероциклічні сполуки, протигрибкова активність, *Candida spp.*, 1,2,4-тріазол-3(5)-тіол, піролідін-2,5-діон, збудники опортуністичних мікозів, протигрибкові препарати, антифунгальна резистентність, кандидоз.

Вступ. Актуальною проблемою сучасної медицини продовжує залишатися динамічне зростання частоти грибкових захворювань, зокрема опортуністичних мікозів. За даними ВООЗ, кожний четвертий житель планети Земля страждає від грибкових захворювань. Відзначається значне зростання частки інвазивних уражень у порівнянні з поверхневими проявами, а це передовсім призводить до підвищення показника смертності від різноманітних грибкових інфекцій. До прикладу, клінічні прояви інвазивного кандидозу та кандидемії призводять до летальних наслідків у близько 50% випадків. У зв'язку з цим восени 2022 року ВООЗ запровадила перший в історії список грибкових патогенів, які сформовані в пріоритетний каталог [1]. Найнебезпечніші збудники віднесено до «критичної» групи. З-поміж яких – *Cryptococcus neoformans* (*Filobasidiella neoformans*), *Candida albicans* і *Candida auris*, *Aspergillus fumigatus*. Поряд із цим *Candida glabrata* (*Nakaseomyces glabrata*), *Candida tropicalis* та *Candida parapsilosis* разом із грибами родів *Histoplasma spp.* і *Fusarium spp.* входять до складу групи «високого пріоритету».

Беззаперечним лідером серед збудників опортуністичних мікозів постає *Candida albicans* і низка споріднених видів, які часто об'єднуються загальною назвою *Candida non-albicans* [2, 3, 4]. Серед них і *Candida auris* – новий вид грибів роду *Candida*, що становить потенційну загрозу як збудник нозокоміальних інфекцій і є на сьогодні мало вивченим. Особливістю кандид є те, що вони належать до представників умовно-патогенної мікрофлори людського організму, які перебувають у складі мікробіомів шкіри, слизових оболонок ротової порожнини, кишечника та зовнішніх статевих органів кожної людини. Проте їх неконтрольоване розмноження призводить до розвитку кандидозу (передусім ротової порожнини або зовнішніх статевих шляхів) чи інших клінічних проявів вказаної інфекції. Підвищену увагу до цієї проблеми спостерігаємо з боку фахівців практично всіх спеціальностей, особливо у випадках коморбідних імунодефіцитних станів.

Cryptococcus neoformans (*Filobasidiella neoformans*) – інкапсульований дріжджоподібний грибок, який спричинює тяжке й потенційно летальне

захворювання, асоційоване з серйозними імунodefіцитами, зокрема ВІЛ-інфекцію, що переважно знаходить вияв у вигляді ураження ЦНС [5]. Досить часто він проявляє мультирезистентність до протигрибкових препаратів і може спричинювати серйозні спалахи захворювання в медичних закладах.

Aspergillus fumigatus є представником цвілевих грибів, який найчастіше уражає ЛОР-органи (приносіві пазухи, зовнішній слуховий прохід і середнє вуха), а також бронхолегеневу систему, спричинюючи симптоми, схожі на пневмонію. Кількість випадків мультирезистентного аспергільозу значно збільшилась упродовж останнього десятиліття, особливо серед пацієнтів групи ризику [6].

Ситуація з опортуністичними мікозами ускладнюється також завдяки збільшенню випадків інфікування мультирезистентними штамами, які не піддаються традиційному лікуванню [7]. Зазвичай лікування грибкових інфекцій розпочинають із застосування найпоширенішого класу протигрибкових препаратів – азолів, проте збудники дуже швидко адаптуються до них і розвивають стійкість [8]. Для боротьби з цією проблемою залучено дуже багато науковців та лікарів. Основними напрямками боротьби з клінічною резистентністю постають раціональне застосування антимікотиків і пошук нових сполук із протигрибковими властивостями, до котрих штами грибів ще не розвинули стійкість.

Обґрунтування. Увагу дослідників привертають синтетичні гетероциклічні сполуки, зокрема похідні тіазолу, тіазолідину та тріазолу, що володіють значною біологічною активністю на тлі низької токсичності [9]. Зокрема, публікації в науковій літературі свідчать: 1,2,4-тріазол-3(5)-тіол і його похідні мають досить широкий спектр дії [10]. Вони проявляють антиоксидантні [11], гіполіпідемічні [12], нейропротекторні [13], анагетичні [14], протипухлинні [15] та протимікробні властивості [16]. Тож спільно з колегами було проведено синтез та первинне дослідження протимікробних і протигрибкових властивостей похідних 3-(1Н-[1,2,4]тріазол-3(5)-тіолу [17]. На основі цих відомостей 1-(4-*R*-феніл)-3-((1Н-[1,2,4]тріазол-5-іл)тіол)піролідін-2,5-діоні привернули нашу увагу своєю потенційно високою протигрибковою активністю, тому вказане дослідження спрямоване на отримання детальнішої інформації щодо їхньої дії на найпоширеніших збудників опортуністичних мікозів.

Мета дослідження. Визначити спектр протигрибкової активності 1-(4-*R*-феніл)-3-((1Н-[1,2,4]тріазол-5-іл)тіол)піролідін-2,5-діонів відносно збудників опортуністичних мікозів і встановити їхні ефективні антифунгальні концентрації.

Матеріали та методи. Загальна інформація. Досліджувані сполуки отримані в результаті хімічної взаємодії 1,2,4-тріазол-3(5)-тіолу з *N*-арилмалеїмідами (похідними 1-феніл-1Н-пірол-2,5-діону) на кафедрі фармацевтичної, органічної та біоорганічної хімії Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького під керівництвом проф. Лесика Р. Б. [17]. Для тестування антифунгальної активності сполуки розчиняли у суміші DMSO:C₂H₅OH:H₂O 1:2:1 (концентрація 1000 мкг/мл).

Дослідження протигрибкових властивостей. Для визначення спектру протигрибкової активності

використано колекційні та клінічні штами *Candida spp.*, а саме колекційний штам *Candida albicans* (ATCC MYA-2876 / SC5314) та *Candida glabrata* (ATCC 2001 / CBS138), клінічні штами *Candida albicans* (флюконазол-чутливий – FLUC-S і флюконазол-резистентний – FLUC-R штами), *Candida tropicalis* (FLUC-R штам), *Candida glabrata* (FLUC-R й ехінокандин-резистентний ECHO-R штам), *Candida auris* (FLUC-R та ECHO-R штам), *Candida krusei* (FLUC-R штам), *Candida lusitanae* (FLUC-R штами), *Candida kefyr* (FLUC-S штам), *Candida haemulonii* (FLUC-S штам), *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger* і *Cryptococcus neoformans* (FLUC-R штами). Первинну ідентифікацію штамів виконано за допомогою біохімічної тест-системи VITEK 2 YST ID (bioMerieux, Франція). Генетичні видові характеристики ізолятів підтверджено за допомогою ПЛР-діагностики (Q5 High-Fidelity PCR Kit, New England Biolabs, Inc., США), «прямий» праймер ITS 1379 (forward primer – ITS1-F_KYO2), «зворотній» праймер ITS 1381 (reverse primer – ITS1-KYO2). Дослідження антифунгальних властивостей сполук виконано методами дифузії в агар і серійних розведень [18,19].

Метод дифузії в агар. У горизонтально розташовані чашки Петрі заливали по 30 мл агару Сабуро, в якому робили лунки діаметром $d = 4,0 \pm 0,1$ мм, у загальній кількості не більше 7 на діаметр чашки. Після цього виконували посів тест-культури грибів у концентрації 1×10^7 КУО/мл. У лунки вносили по 20 мкл розчинів досліджуваних сполук (1000 мкг/мл), а в контрольну лунку – 20 мкл розчинника (DMSO:C₂H₅OH:H₂O у співвідношенні 1:2:1). Препаратами контролю в цьому дослідженні вибрано відомі антисептики 0,05% розчин хлоргексидину («Хлоргексидин», Vishpha, Україна) і 0,2% розчин декаметоксину («Декасан», 2 мг/мл, Юрія-Фарм, Україна). Засіяні чашки інкубували в статичному термостаті при температурі 37°C упродовж 24 годин. Цифрові зображення посівів опрацьовували за допомогою програми UTHSCSA ImageTools 2.0 (The University of Texas Health Science Center in San Antonio, San Antonio, TX, USA, © 1995-1996). Визначали діаметри зон затримки росту (ЗЗР) культур навколо дослідних і контрольних лунок.

Мікрометод серійних розведень. Дослідження виконували в 96-лункових полістиролових планшетах у рідкому середовищі. Для культивування кандид використовували середовище YPD – yeast extract peptone dextrose (BioShop, Канада), для аспергілів – картопляно-декстрозний бульйон (PDB, BioShop, Канада), для криптококів – рідке середовище Сабуро (SD, BioShop, Канада). В усі лунки планшети, окрім стовпця 1, вносили по 100 мкл поживного середовища. У стовпець 1 (8 лунок) вносили по 100 мкл розчину досліджуваної сполуки в концентрації 200 мкг/мл. Шляхом перекатів здійснювали двократні серійні розведення сполуки в кожному ряду планшети (стовпці 2-10). Розчини сполук не вносили в стовпці 11-12 контрольних лунок: контроль росту штаму (стовпець 11) та контроль середовища (стовпець 12). Тестування штамів здійснювали, висіваючи їх у ряди лунок. У лунки кожного ряду стовпців 1-11 вносили по 100 мкл суспензій тест-культур кандид і криптококів у концентрації 1×10^6 КУО/мл.

Для приготування посівної суспензії тест-культур аспергілів, їхні спори з 5-7-добової культури першочергово вимивали розчином фосфатного буферу (BioShop, Канада) та проводили підрахунок за допомогою хемоцитомера й мікроскопа. При наявності близько 100 спор у полі зору 10 мкл суспензії додавали до 10 мл картопляно-декстрозного бульйону.

У якості контрольної референтної сполуки було використано флюконазол.

Засіяні планшети інкубували впродовж 24-48 годин у статичному термостаті при температурі 37°C. Реєстрацію росту культур проводили через 24 та 48 годин шляхом вимірювання оптичної щільності середовища в лунках за допомогою багаторежимного спектрофотометра Synergy™HTX (Biotek Instruments Inc., USA) при довжині хвилі 600 нм. На основі аналізу отриманих числових значень установлювали мінімальні інгібуючі концентрації (МІК) досліджуваних сполук. Фунгістатичний ефект констатували при пригніченні росту культури на 50 % від контрольного рівня, фунгіцидний – при інтенсивності росту культури ≤ 10 % відносно контролю.

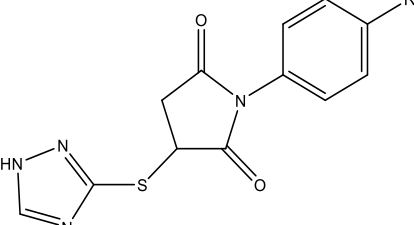
Аналіз результатів і побудову теплокарт (heat maps) проводили за допомогою програмного

забезпечення Microsoft Excel 2016 (Microsoft 365) та Prism 9.0 (GraphPad Software 2024, США).

Для диференціації між фунгістатичною та фунгіцидною концентраціями *in vitro* було застосовано метод реплікат. Спеціальний стерильний штемпель плавно занурювали в 96-лункову планшету, утримували впродовж 3-5 секунд усередині лунок, а потім переносили на поверхню великої чашки Петрі з агаром YPD. Завдяки невеликому натиску штемпель залишав відбитки (реплікати) 96 лунок із досліджуваної планшети. Такі чашки інкубували в статичному термостаті при температурі 30°C упродовж 24 годин. Диференційну оцінку здійснювали за наявності чи відсутності росту культури у відповідності до реплікат досліджуваної 96-лункової планшети. Цифрові зображення опрацьовували за допомогою програми ImageJ v 0.4.0 (NIH, USA, 2021).

Результати та їх обговорення. На основі первинного скринінгу синтезованих 1-(4-R-феніл)-3-((1H-[1,2,4]-тріазол-5-іл)тіо)піролідин-2,5-діонів було виявлено 3 сполуки з вираженою антифунгальною активністю відносно клінічного штаму *Candida albicans*. Дані похідні різняться наявністю замісника (R) в положенні 4 фенільного радикалу, що зазначено у табл. 1.

Таблиця 1

Основні характеристики досліджуваних сполук			
Похідні 1-(4-R-феніл)-3-((1H-[1,2,4]-тріазол-5-іл)тіо)піролідин-2,5-діону			
			
Сполуки	L 1558	L 95	L 1369
R	H	Br	Cl
Хімічна формула	C ₁₂ H ₁₀ N ₄ O ₂ S	C ₁₂ H ₉ BrN ₄ O ₂ S	C ₁₂ H ₉ ClN ₄ O ₂ S
Молекулярна маса	274,30	353,19	308,74

Задля подальшого тестування протигрибкової активності було використано гриби роду *Candida*, яким належить чільне місце в розвитку опортуністичних мікозів: колекційний штам ATCC *Candida albicans* (MYA-2876) та клінічні штами *Candida albicans* (флюконазол-чутливий – FLUC-S), *Candida tropicalis* (FLUC-R штам), *Candida lusitanae* (FLUC-R штами), *Candida kefyr* (FLUC-S штам). Результати тестування активності сполук методом дифузії в агар із метою спостереження варіацій їхнього протигрибкового ефекту представлені в табл. 2 у вигляді числових значень ЗЗР.

Отримані результати показали, що досліджувані речовини проявляють протигрибкову активність відносно різних штамів грибів роду *Candida* та помітна кореляція ефекту в залежності від чутливості до флюконазолу. Варто зазначити: у FLUC-R штамів отримано як фунгіцидний ефект, так і фунгістатичний. Зони повного припинення росту (ЗПР) свідчать про фунгіцидний ефект речовин. Їхні діаметри знаходяться в нижніх межах усього спостережуваного діапазону для FLUC-R штаму *Candida tropicalis* та FLUC-S ізолятів *Candida albicans* і

Candida lusitanae. Найвищу фунгіцидну активність проявила сполука L 95, яка в положенні 4 фенільного кільця містить замісник бром (Br).

Діаметри зон повного припинення росту (ЗПР) цих штамів становлять $15,92 \pm 0,21$ мм; $14,32 \pm 0,68$ мм та $10,1 \pm 0,26$ мм відповідно, зон часткової затримки росту (ЗЗР) – $24,41 \pm 0,21$ мм; $20,18 \pm 0,59$ мм і $18,19 \pm 0,47$ мм. Сполука L 1369 містить замісник хлор (Cl) у положенні 4 фенільного кільця та має дещо нижчу фунгіцидну активність у порівнянні зі сполукою L 95. Проте її фунгістатичний ефект виражений навіть краще, ніж в інших двох сполук. ЗПР щодо згаданих вище штамів становлять $13,55 \pm 0,43$ мм; $10,54 \pm 0,26$ мм і $10,26 \pm 0,33$ мм відповідно, а ЗЗР – $25,63 \pm 0,51$ мм; $18,72 \pm 0,67$ мм та $20,64 \pm 0,37$ мм. Найнижчу активність проявила сполука L 1558, яка в положенні 4 фенільного кільця не містить жодного замісника. ЗПР становлять $11,32 \pm 0,26$ мм; $8,18 \pm 0,32$ мм і $11,49 \pm 0,5$ мм відповідно, а ЗЗР – $23,70 \pm 0,47$ мм, $14,72 \pm 0,53$ мм та $16,52 \pm 0,26$ мм. Відносно *Candida lusitanae* L 1558 має дещо кращий фунгіцидний ефект, ніж інші дві сполуки.

Таблиця 2

Противірикова активність похідних 1-(4-*R*-феніл)-3-((1*H*-[1,2,4]-тріазол-5-іл)тіо)піролідин-2,5-діону відносно *Candida spp.* за методом дифузії в агар (діаметри зон затримки росту культур, мм)

Сполуки	Зони затримки росту культур, мм				
	<i>Candida albicans</i> (ATCC MYA-2876)	<i>Candida albicans</i> (FLUC-S)	<i>Candida tropicalis</i> (FLUC-R)	<i>Candida kefyr</i> (FLUC-S)	<i>Candida lusitanae</i> (FLUC-S)
Контроль DMSO:C ₂ H ₅ OH:H ₂ O (1:2:1)	5,05 ± 0,18	4,08 ± 0,27	4,27 ± 0,21	4,12 ± 0,29	4,32 ± 0,17
Хлоргексидин 0,05% р-н	16,88 ± 0,18	15,34 ± 0,43	14,48 ± 0,27	15,59 ± 0,26	15,09 ± 0,26
Декаметоксин 0,2% р-н	14,30 ± 0,23	14,31 ± 0,40	13,21 ± 0,23	14,85 ± 0,27	12,78 ± 0,40
Флюконазол 25 мкг	[25,75 ± 0,39]	[22,48 ± 0,28]	[18,92 ± 0,51]	20,70 ± 0,40 [25,26 ± 0,27]	19,25 ± 0,51 [24,43 ± 0,49]
L 1558	15,44 ± 0,50	11,32 ± 0,26 [23,70 ± 0,47] **/††	8,18 ± 0,32 [14,72 ± 0,53]	18,83 ± 0,57 */†	11,49 ± 0,50 [16,52 ± 0,26] */†
L 95	20,14 ± 0,61 */††	15,92 ± 0,21 † [24,41 ± 0,21] **/††	14,32 ± 0,68 [20,18 ± 0,59] */††	23,01 ± 0,52 **/††	10,1 ± 0,26 [18,19 ± 0,47] */†
L 1369	19,63 ± 0,30 */††	13,55 ± 0,43 † [25,63 ± 0,51] **/††	10,54 ± 0,26 [18,72 ± 0,67] */†	20,48 ± 0,23 */††	10,26 ± 0,33 [20,64 ± 0,37] */††

Примітки:

- у квадратних дужках наведено діаметри зони часткового пригнічення росту культур (фунгістатичний ефект).
- для всіх результатів тестування досліджуваних сполук, антисептиків і флюконазолу $p < 0,001$ порівняно з контролем (розчин DMSO:C₂H₅OH:H₂O 1:2:1).
- * – $p < 0,01$, ** – $p < 0,001$ при порівнянні з хлоргексидином.
- † – $p < 0,01$, † – $p < 0,001$ при порівнянні з декаметоксином

Щодо колекційного штаму ATCC *Candida albicans* (MYA-2876) та FLUC-S штаму *Candida kefyr* досліджувані сполуки проявили значний фунгіцидний ефект. Активність сполук залишилась у тому ж порядку L95 > L 1369 > L 1558. ЗПР речовини L 95 – 20,14 ± 0,61 мм і 23,01 ± 0,52 мм відповідно, речовини L 1369 – 19,63 ± 0,30 мм та 20,48 ± 0,23 мм, речовини L 1558 – 15,44 ± 0,50 мм та 18,83 ± 0,57 мм.

Окрім флюконазолу, в якості контрольних препаратів було використано відомі антисептики хлоргексидин (0,05%) і декаметоксин (0,2%), які завдяки антифунгальним властивостям широко використовують для місцевого лікування різноманітних локальних проявів кандидозу. У тесті дифузії в агар вони проявили виразну фунгіцидну активність відносно усіх тест-штамів кандид. Розчини досліджуваних сполук із концентрацією 1000 мкг/мл (що відповідає 0,1%) формували ЗПР кандид, які були зіставними з антисептиками або навіть перевищували їх дію. Чутливість до досліджуваних сполук у FLUC-S колекційного штаму *Candida albicans* ATCC MYA-2876 та клінічного ізоляту *Candida kefyr* достовірно вища, ніж до хлоргексидину й декаметоксину (див. табл. 2). Відносно інших тест-штамів досліджувані сполуки формували на відміну від антисептиків подвійні зони пригнічення росту з можливістю чіткої диференціації фунгіцидної і фунгістатичної дії.

Для більш точної оцінки противірикової активності похідних 1-(4-*R*-феніл)-3-((1*H*-[1,2,4]-тріазол-5-іл)тіо)піролідин-2,5-діону мікрометодом серійних розведень проведено визначення мінімальних інгібуючих концентрацій (МІК). Із метою верифікації спектру противірикових властивостей найбільш

активних сполук було розширено видову різноманітність тестових штамів дріжджоподібних грибів роду *Candida*: додано FLUC-R колекційний і клінічний штами *Candida glabrata*, FLUC-R клінічні штами *Candida auris* та *Candida krusei*, FLUC-S клінічний штам *Candida haemulonii*. Крім того, тестувальну панель доповнено іншими актуальними збудниками опортуністичних мікозів: FLUC-R клінічним штамом *Cryptococcus neoformans* і цвілевими грибами – *Aspergillus fumigatus* та *Aspergillus niger* (FLUC-R клінічні штами). В якості контрольного штаму слугував колекційний штам *Candida albicans* ATCC MYA-2876, а контрольною речовиною порівняння – флюконазол. Для дослідження свідомо обрано більше штамів із резистентністю до відомих противірикових препаратів, оскільки результати дифузійного тесту чітко відобразили, що чутливі штами грибів роду *Candida spp.* рівноцінно є чутливими й до досліджуваних хімічних сполук.

Реєстрацію інтенсивності росту культур у присутності різних концентрацій препаратів заради подальшого визначення МІК проводили після 24 та 48 годин інкубації (табл. 3), позаяк мікроскопічні гриби мають здатність входити в логарифмічну фазу росту дещо повільніше, ніж бактерії. Якщо значення МІК зростає в інтервалі від 24 до 48 годин, то концентрація після 24 годин інкубації вважається фунгістатичною (МФ_сК), а концентрація після 48 буде вважатися фунгіцидною (МФ_цК) за умов, що значення OD не перевищує 10% значення при 0 годині інкубації та підтверджено відсутністю росту на чашці з реплікатою відповідної планшети (рис. 1).

На основі числових значень інтенсивності росту культур грибів побудовано теплокарти (heat maps) для кожної речовини (L 95, L 1369, L 1558) та для

контрольного препарату (Флюконазол), які представлені на малюнках (рис. 2).

Таблиця 3

Значення МІК досліджуваних сполук (мкг/мл) щодо колекційних і клінічних штамів збудників опортуністичних мікозів

Досліджувані штами	L 1558		L 95		L 1369		Флюконазол	
	24 год.	48 год.	24 год.	48 год.	24 год.	48 год.	24 год.	48 год.
<i>Candida albicans</i> (ATCC MYA-2876)	50	50	25	25	6,25	12,5	1,562	25
<i>Candida albicans</i> (FLUC-S)	50	50	25	25	6,25	12,5	1,562	3,125
<i>Candida albicans</i> (FLUC-R)	50	50	25	25	6,25	12,5	50	100
<i>Candida tropicalis</i> (FLUC-R; ECHO-R)	50	50	25	25	12,5	12,5	100	200
<i>Candida glabrata</i> (ATCC 2001)	25	25	25	25	12,5	12,5	50	50
<i>Candida glabrata</i> (FLUC-R; ECHO-R)	25	50	25	25	12,5	25	50	50
<i>Candida auris</i> (FLUC-R; ECHO-R)	12,5	25	12,5	12,5	6,25	12,5	200	200
<i>Candida krusei</i> (FLUC-R)	12,5	25	6,25	12,5	3,125	3,125	100	200
<i>Candida kefyr</i> (FLUC-S)	3,125	6,25	3,125	6,25	1,562	3,125	0,8	1,56
<i>Candida lusitanae</i> (FLUC-S)	25	25	12,5	12,5	6,25	12,5	3,125	50
<i>Candida haemulonii</i> (FLUC-S)	3,125	6,25	1,56	6,25	0,8	1,56	1,56	25
<i>Aspergillus fumigatus</i> (FLUC-R)	25	50	6,25	12,5	3,125	6,25	250	250
<i>Aspergillus niger</i> (FLUC-R)	25	50	12,5	12,5	6,25	6,25	200	200
<i>Cryptococcus neoformans</i> (FLUC-R)	25	50	25	50	25	50	200	200

Результати дослідження за допомогою методу серійних розведень свідчать про широкий спектр і високу протигрибкову активність синтетичних похідних 1-(4-R-феніл)-3-((1H-[1,2,4]-тріазол-5-іл)тіо)піролідин-2,5-діону. Найкращі властивості демонструє сполука L 1369, яка містить замісник хлор (Cl) у положенні 4 фенільного кільця. Найбільшу чутливість до сполуки L 1369 проявили флюконазол-чутливі (FLUC-S) штами *Candida haemulonii* – МІК – 1,56 мкг/мл і *Candida kefyr* – МІК – 3,125 мкг/мл, інші FLUC-S штами, такі як: колекційний штам *Candida albicans* ATCC MYA-2876, клінічні штами *Candida albicans* і *Candida lusitanae* є дещо менш чутливими – МІК становить 12,5 мкг/мл. Крім того, флюконазол-резистентні (FLUC-R) штами грибів роду *Candida*, а саме: *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida glabrata* (колекційний штам) і *Candida auris* проявили чутливість до сполуки L 1369 на тому ж рівні, що й контрольний штам *Candida albicans*. Їхнє значення МІК – 12,5 мкг/мл. Варто відзначити високий рівень активності L 1369 відносно FLUC-R штаму *Candida krusei*, що відобразилось у МІК – 3,125 мкг/мл. Найменш чутливим штамом серед грибів роду *Candida* виявився клінічний FLUC-R штам *Candida glabrata*, МІК якого становить 25 мкг/мл. Щодо цвілевих грибів роду *Aspergillus*, а саме клінічних FLUC-R штамів *Aspergillus fumigatus* і *Aspergillus niger*, то вони теж проявили хорошу чутливість до речовини L 1369 – МІК

становить 6,25 мкг/мл. Найменшу чутливість до L 1369 проявив FLUC-R штам *Cryptococcus neoformans* – МІК 50 мкг/мл. Указаний штам має найбільшу серед усіх досліджуваних тест-культур резистентність до флюконазолу.

Сполука L 95, яка в положенні 4 фенільного кільця містить замісник бром (Br) проявила дещо нижчу протигрибкову активність, ніж сполука L 1369. Найчутливішими до сполуки L 95 є флюконазол-чутливі (FLUC-S) штами *Candida haemulonii* та *Candida kefyr* – МІК – 6,25 мкг/мл, що аналогічно стосовно речовини L 1369. Дещо нижчий рівень чутливості проявили *Candida lusitanae*, *Candida auris*, *Candida krusei* та клінічні штами *Aspergillus fumigatus* і *Aspergillus niger*.

Значення МІК відносно них становить 12,5 мкг/мл. Привертає увагу те, що клінічні штами *Candida auris*, *Candida krusei* й *Aspergillus spp.* є доволі резистентними щодо флюконазолу, проте зберігають чутливість до сполуки L 95. Тест-культури грибів роду *Candida albicans* (колекційний штам, FLUC-S і FLUC-R штами), FLUC-R штам *Candida tropicalis* та *Candida glabrata* (колекційний і клінічний FLUC-R штами) проявили помірну чутливість до речовини L 95 – МІК – 25 мкг/мл. Найменшу чутливість до сполуки L 95, як попередньо і до сполуки L 1369, проявив FLUC-R штам *Cryptococcus neoformans* – МІК 50 мкг/мл.

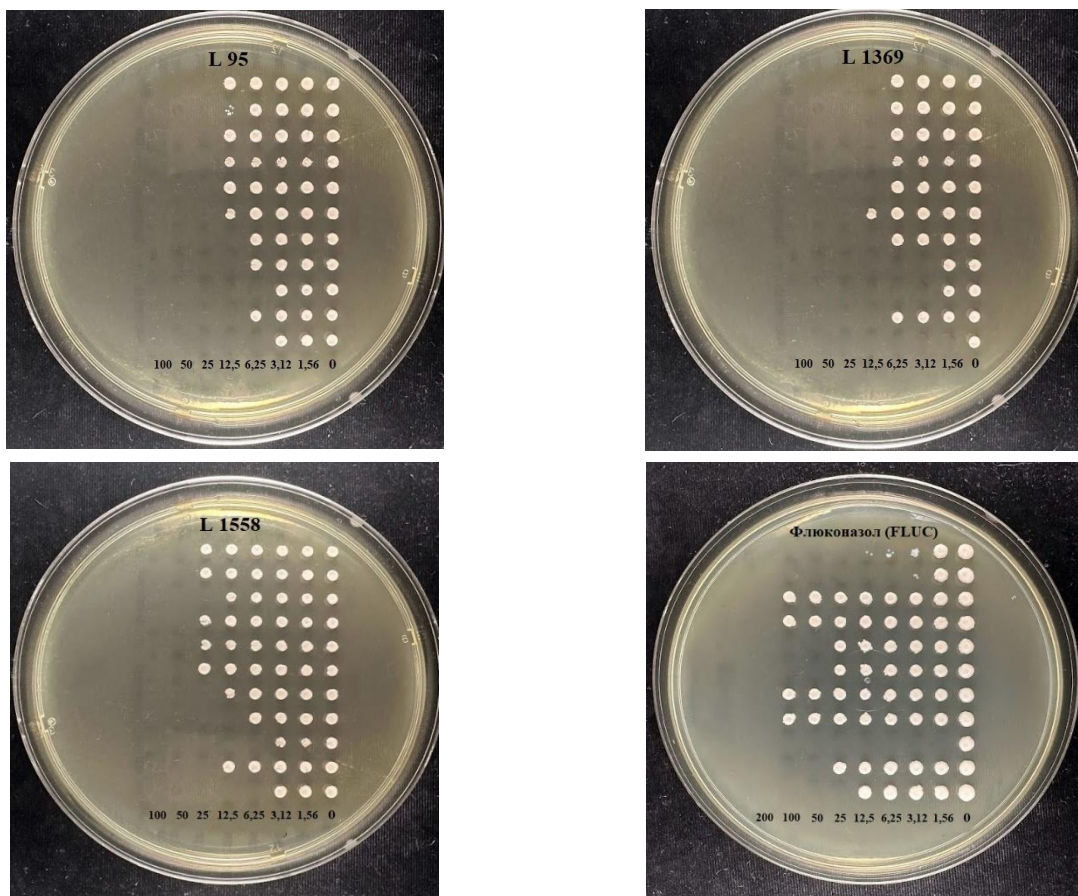


Рис. 1. Реплікати зразків 96-лункових планшетів після 48 год. інкубації.

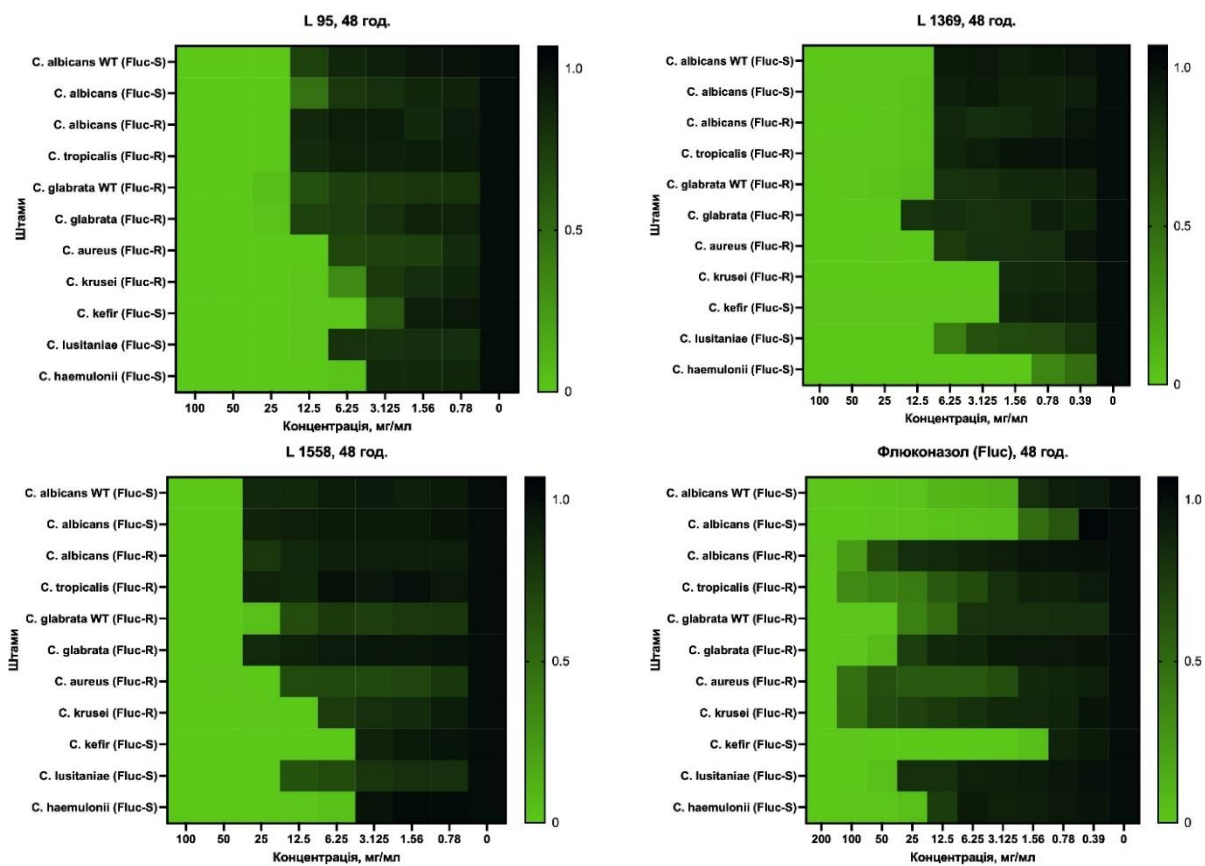


Рис. 2. Теплокарти (heat maps) досліджуваних сполук L 95, L 1369, L 1558 та контрольного препарату – флюконазолу.

Найнижчу протигрибкову активність, як і в тесті дифузії в агар, проявила сполука L 1558, котра в положенні 4 фенільного кільця не містить замісника. Чутливість тест-культур до цієї сполуки є майже аналогічною, як до сполуки L 95. Найбільш чутливими залишаються флюконазол-чутливі (FLUC-S) штами *Candida haemulonii* та *Candida kefyr* зі значенням МІК – 6,25 мкг/мл. Помірну чутливість до сполуки L 1558 містять *Candida lusitanae*, *Candida auris*, *Candida krusei* та музейний штам *Candida glabrata* – МІК 25 мкг/мл. Штами *Candida albicans* (колекційний штам, FLUC-S і FLUC-R штами), FLUC-R штам *Candida tropicalis*, клінічний FLUC-R штам *Candida glabrata*, клінічні штами *Aspergillus fumigatus* й *Aspergillus niger* та FLUC-R штам *Cryptococcus neoformans* проявили найнижчий рівень чутливості відносно сполуки L 1558. Значення їх МІК дорівнює 50 мкг/мл.

Важливо відзначити: досліджувані сполуки проявили фунгіцидний ефект відносно майже всіх клінічних флюконазол-резистентних (FLUC-R) штамів грибів роду *Candida*, а також щодо колекційних АТСС штамів *Candida albicans* і *Candida glabrata*.

Лікування опортуністичних мікозів у цілому, й інвазивних грибкових захворювань зокрема, продовжує залишатися серйозною проблемою медицини. Проте арсенал антифунгальних засобів у клініці реально дуже обмежений. На сьогодні існують лише три класи протигрибкових препаратів, які придатні для лікування та профілактики інвазивних грибкових інфекцій: триазолі, полієни й ехінокандини (в цілому не більше 10 найменувань). Побічні токсичні ефекти, фармакокінетичні незручності (відсутність форм для перорального прийому або ж незадовільне всмоктування у ШКТ, погане проникнення через гематоенцефалічний бар'єр), взаємодія з іншими ліками створюють проблеми при застосуванні цих засобів у конкретних клінічних ситуаціях. Проте основним викликом, котрий спонукає до пошуку нових антимікотиків, є стрімко наростаюча резистентність збудників опортуністичних мікозів до антифунгальних засобів із класичними механізмами дії. Втім їхня розробка й упровадження в практику просувається надзвичайно повільно. В останні роки клінічні випробування на 2 і 3 фазах проходять до 10 нових антимікотиків [20]. Обнадійливі результати одержано для препаратів із новими механізмами дії, спрямованими на нетривіальні клітинні та біохімічні мішені: інгібітор глікозилфосфатидилінозитолу Fosmanogepix (APX001, E1210), тритерпеноїд – інгібітор синтезу клітинної стінки Ibrexafungerp (МК-3118, SCY-078), інгібітор синтезу піримідину Olorofim (F910318), тетразолі Oteseconazole (VT-1161) і VT-1598. Але, як показує досвід, нещодавно впроваджені у світову медичну практику нові триазолі (ізавуконазол, позаконазол) й ехінокандини (каспофунгін, мікафунгін, анідулафунгін, резифунгін), окремі з яких входять до Списку основних лікарських засобів ВООЗ, залишаються логістично недоступними для пацієнтів в Україні, до того ж мають захмарну вартість. Таким чином, розробка нових молекулярних структур із антифунгальними властивостями постає актуальною.

Триазоловий цикл є визнаним антифунгальним фармакофором. Чинні протигрибкові засоби цього класу похідні (1H-1,2,4-триазол-1-ілметил)-1,3-

діоксолану (ітраконазол), (1H-1,2,4-триазол-1-ілметил)-оксолану (позаконазол, пульмоцид [PC945]), 1,3-біс(1H-1,2,4-триазол-1-іл)-пропан-2-олу (флуконазол), (1H-1,2,4-триазол-1-іл)-бутан-2-олу (воріконазол, альбаконазол, ізавуконазол, равуконазол), котрі в складі додаткових радикалів часто містять піперазиновий цикл. Ми провели дослідження нових синтетичних сполук, у молекулярному каркасі яких 1H-[1,2,4]-триазол поєднується із піролідин-2,5-діоном. У літературі описано антибактеріальні й протигрибкові властивості похідних 1,2,4-триазол-5(4H)-тіону [21], піролідин-2,5-діону [22] і піролідин-2,3-діону [23]. Тож логічно було припустити, що така комбінація структурних блоків у молекулярному каркасі виявиться перспективною для створення нових похідних із потенційною протигрибковою активністю. Представлені результати тестування підтвердили достатньо високу антифунгіцидну й фунгістатичну активність нових синтетичних похідних 1-(4-R-феніл)-3-((1H-[1,2,4]-триазол-5-іл)тіо)піролідин-2,5-діону щодо найбільш поширених збудників опортуністичних мікозів. При цьому сполука L 1369 – 1-(4-хлорфеніл)-3-((1H-[1,2,4]-триазол-5-іл)тіо)піролідин-2,5-діон за активністю відносно переважної більшості тест-штамів кандид, криптокока й аспергілів перевищувала референс-препарат флуконазол. Попередня оцінка токсичності досліджуваних сполук за допомогою програмного забезпечення GUSAR з певною обережністю дозволяє відносити їх до V класу токсичності при внутрішньоочеревному та до IV класу токсичності – при пероральному введенні [24].

Це дозволяє розглядати 1-(4-хлорфеніл)-3-((1H-[1,2,4]-триазол-5-іл)тіо)піролідин-2,5-діон в якості структури-лідера з антифунгальними властивостями відносно збудників опортуністичних мікозів, кандидата в лікувальні засоби. Крім того, можна розглядати напрямки модифікації структури цієї сполуки для посилення протигрибкової активності.

Висновки.

1. Нові синтетичні сполуки – похідні 1-(4-R-феніл)-3-((1H-[1,2,4]-триазол-5-іл)тіо)піролідин-2,5-діону володіють вираженою протигрибковою активністю відносно опортуністичних дріжджових і міцеліальних грибів із переважаючим фунгіцидним ефектом.

2. Протигрибкова активність досліджених сполук залежить від характеру замісника в положенні 4 фенільного радикалу: Br > Cl > H.

3. Антифунгальна активність сполук L 1369 1-(4-хлорфеніл)-3-((1H-[1,2,4]-триазол-5-іл)тіо)піролідин-2,5-діон і L 95 1-(4-бромфеніл)-3-((1H-[1,2,4]-триазол-5-іл)тіо)піролідин-2,5-діон поширюється на флюконазол-резистентні клінічні штами *Candida spp.*, *Cryptococcus neoformans* і *Aspergillus spp.*

Перспективи подальших досліджень. Нові синтетичні похідні 1-(4-R-феніл)-3-((1H-[1,2,4]-триазол-5-іл)тіо)піролідин-2,5-діону потребують подальшого вивчення з метою встановлення потенційного механізму їхньої дії на грибову клітину й оцінки можливого набування резистентності. Важливо також усебічно дослідити рівень їхньої цитотоксичності та токсичності для організму в цілому. Крім того, існує імовірність, що використання підходу комбінаторного синтезу з метою модифікації базового молекулярного

каркасу 1-(4-R-феніл)-3-((1H-[1,2,4]-тріазол-5-іл)тіопіролідин-2,5-діону дозволить отримати нові похідні з покращеними протигрибковими властивостями.

Подяка.

Колективу кафедри фармацевтичної, органічної та біоорганічної хімії Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького під керівництвом проф. Лесика Р. Б.

Голоті Сергієві Миколайовичу, доценту кафедри органічної хімії та фармації Волинського національного університету ім. Лесі Українки.

Ребеці Шапіро (Dr. Rebecca Shapiro), доценту (assistant professor) кафедри молекулярної та клітинної біології, коледжу біологічних наук, Університету Гвельфа, Онтаріо, Канада

Грантова підтримка: Mitacs Globalink Research Award – Ministry of Education and Science of Ukraine (Ref. IT37947)

References.

1. WHO website – <https://www.who.int/publications/i/item/9789240060241>
2. Kee PN, Chee SK., Harvinder K, Shiang LN, Nadia A, Rukumani DV. *Candida* species epidemiology 2000–2013: a laboratory-based report. *A European J. Tropical Medicine & International Health*. 2015; 20:1447-1453
3. Macias-Paz IU, Pérez-Hernández S, Tavera-Tapia A, Luna-Arias JP, Guerra-Cárdenas JE, Reyna-Beltrán E. *Candida albicans* the main opportunistic pathogenic fungus in humans. *Rev Argent Microbiol*. 2023 Apr-Jun; 55(2):189-198. doi: 10.1016/j.ram.2022.08.003.
4. Lim SJ, Mohamad Ali MS, Sabri S, Muhd Noor ND, Salleh AB, Oslan SN. Opportunistic yeast pathogen *Candida spp.*: Secreted and membrane-bound virulence factors. *Med Mycol*. 2021 Dec 3; 59(12):1127-1144. doi: 10.1093/mmy/myab053.
5. Zhao Y, Ye L, Zhao F, Zhang L, Lu Z, Chu T, Wang S, Liu Z, Sun Y, Chen M, Liao G, Ding C, Xu Y, Liao W, Wang L. *Cryptococcus neoformans*, a global threat to human health. *Infect Dis Poverty*. 2023 Mar 17; 12(1):20. doi: 10.1186/s40249-023-01073-4.
6. Kolisnyk NS, Dmytrychenko VV, Kaplan PYu, Kuzhevskiy IV, Hyrtovyi VA, Mizina VM. Invazyvnyj lehenyvj aspergilloz: suchasnyi stan problemy ta klinichnyj vypadok. *Medychni perspektyvy*. 2018; 23(1):27-37.
7. Shnaider SA, Klenovska SV. Kandydozni urazhennia slyzovoi obolonky porozhnyy rota: suchasni aspekty epidemiologii ta patohenezu. *Innovatsii v stomatologii*. 2016; 2:45-49.
8. Perfect JR. The antifungal pipeline: a reality check. *Nat. Rev. Drug Discov*. 2017; 16:603–616.
9. Safonov AA. Vyvchennia hostroi toksychnosti 4-(R-amino)-5-(tiophen-2-ilmetyl)-4H-1,2,4-triazol-3-tioliv metodom in vivo. *Farmatsevychnyj zhurnal*. 2016; 2:98-102.
10. Slivka MV, Korol NI, Fizer MM. Fused bicyclic 1,2,4-triazoles with one extra sulfur atom: Synthesis, properties, and biological activity. *J. Heterocycl. Chem*. 2020; 57:3236–3254.
11. Pruhlo YeS, Bilai IM, Kaplaushenko AH, Parchenko VV, Hotsulia AS, Hotsulia TS. Antyoksydantna aktyvnist deiakykh pokhidnykh 1,2,4-triazolu pry eksperymentalni hiperlipidemii. *Farmatsevychnyj chasopys*. 2010; 1(10):61–65.
12. Bilai IM, Halushko AYU, Hnitko IV et al. Hipolipidemichna aktyvnist deiakykh pokhidnykh 1,2,4-triazolu. Aktualni pytannia pharmatsevychnoi i medychnoi nauky i praktyky. 2013; 1(11):15–17.
13. Shcherbyna RO, Parchenko VV, Pavlov SV et al. Neuroprotektorna aktyvnist S-pokhidnykh 1,2,4-triazolu. *Zaporizhskiy medychnyj zhurnal*. 2011; 13(1): 94–97.
14. Panasenko OI, Knysh YeH, Safonov AA. Doslidzhennia analhetychnoi aktyvnosti 4-((R-iden)amino)-5-(tiophen-2-ilmetyl)-4H-1,2,4-triazol-3-tioliv. *Ukrainskyi biofarmatsevychnyj zhurnal*. 2015; 4:23-25.
15. Lesyk R, Vladzimirska O, Holota S, Zaprutko L, Gzella A. New 5-substituted thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazol-6-ones: Synthesis and anticancer evaluation. *Eur. J. Med. Chem*. 2007; 42:641–648.
16. Lobo P, Poojary B, Manjunatha K, Kumari NS. Synthesis and antimicrobial evaluation of some new 2-(6-oxo-5,6-dihydro[1,3]thiazolo[3,2-b]-2-aryloxymethyl-1,2,4-triazol-5-yl)-arylamides. *Z. Naturforsch. B* 2014; 65:617–624.
17. Holota S, Derkach H, Antoniv O, Slyvka N, Kutsyk R, Gzella A, Lesyk R. Study of 1,2,4-triazole-3(5)-thiol behavior in reactions with 1-phenyl-1H-pyrrole-2,5-dione derivatives and 3-bromodihydrofuran-2(3H)-one and antimicrobial activity of products. *Chem. Proc*. 2021; 3(1):68-75. <https://doi.org/10.3390/ecsoc-24-08419>
18. Nenoff P, Oswald U, Hausteil UF. In vitro susceptibility of yeasts for fluconazole and itraconazole. Evaluation of a microdilution test. *Mycoses*. 1999; 42:629–639
19. Humphries RM, Ambler J, Mitchell SL, Castanheira M, Dingle T, Hindler JA, Koeth L, Sei K. CLSI Methods Development and Standardization Working Group of the Subcommittee on Antimicrobial Susceptibility Testing. CLSI Methods Development and Standardization Working Group Best Practices for Evaluation of Antimicrobial Susceptibility Tests. *J. Clin. Microbiol*. 2018; 56:1917–1934.
20. Jacobs SE, Zagaliotis P, Walsh TJ. Novel antifungal agents in clinical trials. *F1000Res*. 2021 Jun 28;10:507. doi: 10.12688/f1000research.28327.2.
21. Aly AA, A Hassan A, Makhlof MM, Bräse S. Chemistry and Biological Activities of 1,2,4-Triazolethiones-Antiviral and Anti-Infective Drugs. *Molecules*. 2020 Jul 3;25(13):3036.
22. Sopbué Fondjo E, Njoya AS, Tamokou JD, Doungmo G, Ndjakou Lenta B, Simon PFW, Tsopmo A, Kuate JR. Synthesis, characterization and antimicrobial properties of two derivatives of pyrrolidine-2,5-dione fused at positions-3,4 to a dibenzobarrelene backbone. *BMC Chem*. 2022 Mar 3;16(1):8. doi: 10.1186/s13065-022-00801-5.
23. López-Pérez A, Freischem S, Grimm I, Weiergräber O, Dingley AJ, López-Alberca MP, Waldmann H, Vollmer W, Kumar K, Vuong C. Discovery of Pyrrolidine-2,3-diones as Novel Inhibitors of *P. aeruginosa* PBP3. *Antibiotics (Basel)*. 2021 May 4;10(5):529.

24. Zasiidko VV. Vyvchennia protygyrbkovoï aktyvnoiti novykh syntetychnykh – pokhidnykh tiazolidynu. Suchasni problemy antybiotykoaterapii ta formuvannia antybiotykoerezystentnosti: materialy naukovopraktychnoi konferentsii z mizhnarodnoiu uchastiu. BDMU. 2018 Jan 29: 124.

UDC 547.75 + 615.282

ANTIFUNGAL ACTIVITY OF 1-(4-R-PHENYL)-3-((1H-[1,2,4]-TRIAZOLE-5-YL)THIO)PYRROLIDINE-2,5-DIONES AGAINST THE MAIN PATHOGENS OF OPPORTUNISTIC MYCOSES

V. V. Protsiuk

*Ivano-Frankivsk national medical university,
Department of microbiology, virology and immunology,
Ivano-Frankivsk, Ukraine
ORCID: 0000-0001-6909-6993,
e-mail: vzasidko@ifnmu.edu.ua*

Abstract. All over the world, and in Ukraine in particular, there is a steady increase in mycoses. This is due to the negative effect of various factors associated with modern civilization on the human body. These factors include increased use of broad-spectrum antibiotics, immunosuppressive therapies, and the rise of chronic health conditions such as diabetes and obesity. Among the most common causative agents of mycoses, one of the leading positions is held by opportunistic yeast-like fungi of the genus *Candida*. These fungi are part of the normal flora of the human body but can cause infections when the immune system is compromised or the natural balance of microorganisms is disrupted.

Purpose: to study the antifungal activity of 1-(4-R-phenyl)-3-((1H-[1,2,4]-triazol-5-yl)thio)pyrrolidine-2,5-diones against the main pathogens of opportunistic mycoses and to determine their effective antifungal concentrations.

Materials and methods. The objects of the study were the causative agents of opportunistic mycoses: fungi of the genus *Candida spp.*, *Aspergillus spp.*, and *Cryptococcus*. Primary screening of antifungal activity was carried out using the agar diffusion method, and a more detailed study of the degree of influence of the compound on microscopic fungi was carried out by the micro method of serial dilutions to determine a MIC (Minimum Inhibitory

Concentration). The results were analyzed by constructing heatmaps. The difference between fungicidal MIC and fungistatic MIC was demonstrated through a replication test on plates with solid media.

Research results. It was established that 1-(4-R-phenyl)-3-((1H-[1,2,4]-triazol-5-yl)thio)pyrrolidine-2,5-diones have significant antifungal activity against all studied objects. For azole-sensitive isolates of *Candida spp.*, such as *Candida albicans*, *Candida kefyr*, *Candida lusitanae*, *Candida haemulonii*, the MIC range of substance L 1369 was 1.56–12.5 µg/ml, and for both L 95 and L 1558, it was 6.25–25 µg/ml. For azole-resistant *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida glabrata*, *Candida auris*, and *Candida krusei* the MIC range of L 1369 was 3.125–12.5 µg/ml, for L 95 it was 12.5–25 µg/ml, and for L 1558 it was 25–50 µg/ml. For strains of *Aspergillus spp.* the MIC value of L 1369 was 6.25 µg/ml, for L 95 it was 12.5 µg/ml, and for L 1558 it was 50 µg/ml. For *Cryptococcus neoformans*, the MIC for all three compounds was 50 µg/ml. Compound L 1369 demonstrated greater activity against the majority of test strains of *Candida spp.*, *Aspergillus spp.*, and *Cryptococcus* compared to the reference drug fluconazole.

Preliminary assessment of the toxicity of the studied compounds using GUSAR software, with certain caution, allows them to be classified as Class V toxicity for intraperitoneal administration and Class IV toxicity for oral administration.

Conclusion. New synthetic compounds - derivatives of 1-(4-R-phenyl)-3-((1H-[1,2,4]-triazol-5-yl)thio)pyrrolidine-2,5-dione – show significant antifungal activity against opportunistic yeast and mycelial fungi, with a predominant fungicidal effect. The highest antifungal activity was shown by a compound with chlorine (Cl) substituent in position 4 of the phenyl radical, and the lowest – by a compound without a substituent (hydrogen (H) in position 4). The antifungal activity of compounds L 1369 (1-(4-chlorophenyl)-3-((1H-[1,2,4]-triazol-5-yl)thio)pyrrolidine-2,5-dione) and L 95 (1-(4-bromophenyl)-3-((1H-[1,2,4]-triazol-5-yl)thio)pyrrolidine-2,5-dione) extends to fluconazole-resistant clinical strains of *Candida spp.*, *Cryptococcus neoformans*, and *Aspergillus spp.*

Keywords: heterocyclic compounds, antifungal activity, *Candida spp.*, 1,2,4-triazole-3(5)-thiol, pyrrolidine-2,5-dione, causative agents of opportunistic mycoses, antifungal drugs, antifungal resistance, candidiasis.

Стаття надійшла в редакцію 15.05.2024 р.
Стаття прийнята до друку 19.06.2024 р.

DOI: 10.21802/artm.2024.2.30.95
UDK 618.11-006.6-085.28.036.8

THE ESTIMATION CRITERIA OF THE PLATINUM-BASED CHEMOTHERAPY EFFECTIVENESS

A.I. Rybin

Odessa National Medical University, Department of Radiation Diagnostics, Therapy, Radiation Medicine and Oncology, Odessa, Ukraine

ORCID: 0000-0002-1145-6690, e-mail: Andriy.Rybin@gmail.com

Abstract. The problem of diagnosing and treating ovarian malignancies is one of the most challenging issues in oncology and gynecology. The number of new cases of ovarian cancer in the world, according to previous years, per year is 295414 (6.6% of all forms of cancer in women). Mortality from ovarian cancer in the world is 184799 cases (3.9% in the structure of cancer mortality in women). There has been a steady increase in the incidence in recent years, as well as a high percentage of patients with III-IV disease stages. The majority of patients with ovarian cancer are diagnosed at late stages, and treatment results remain disappointing. Despite the high sensitivity of many modern diagnostic methods, their specificity is insufficient to differentiate between benign and malignant processes in the ovaries. The main principle of treatment of all tumors of ovarian origin is the implementation of surgical interventions, which are the most complete removal of tumor nodes, in combination with the use of chemotherapeutics at different stages. At the revealed recurrences of a disease it is also accepted to consider as an optimum variant of the further tactics of appointment of courses of chemotherapeutic treatment.

The aim of the work is to assess the quality of life in platinum-resistant patients with ovarian cancer, depending on the degree of pharmacoresistance and differentiated use of chemotherapy.

Materials and methods. The presented study was conducted on the basis of oncology department of the University Clinic of the Odessa National Medical University during 2014 - 2020 years. 350 patients with adenocarcinoma of the ovaries of III-IV stage were examined, who performed cytoreductive operations. Additionally, QL was determined using standard questionnaires EORTC QLQ-C30 and FACT-G.

Results and discussion. It is shown that the initial values on the subscales of the questionnaires EORTC QLQ-C30 and FACT-G in patients classified as different clinical groups were compared. When using a differentiated approach in the treatment of patients with ovarian cancer, the indicators on the scales of physical (PF), role (RF) and emotional functioning (EF) were significantly improved. In addition, the intensity of nausea (NV) and general weakness (FA) decreased in patients of groups III and IV. In the case of differentiated use of chemotherapeutic agents with metabolic support, the total score according to the FACT-G questionnaire was 77.8 ± 0.9 points in group III, and 77.9 ± 0.8 points in group IV, which significantly exceeds the received in I and II groups - 72.2 ± 1.2 and 71.6 ± 0.9 points. The described differences were kept throughout the period of catamnestic observation.

Conclusions. The use of a differentiated approach in the treatment of patients with RI significantly improved indicators on the scales of physical (PF), role (RF) and emotional functioning (EF). After treatment, the intensity of nausea (NV) and general weakness (FA) decreased in patients of groups III and IV. The described differences were retained for 12 months after the completion of the course of treatment. Prospects for further research are related to the study of the dynamics of life quality of patients with ovarian cancer at the subsequent stages of catamnestic observation.

We see the prospect of further research in improving modern approaches to the treatment of advanced ovarian cancer and assessing patient survival rates as a marker of the effectiveness of a personalised approach.

Keywords: ovarian cancer, carcinomatosis, treatment, effectiveness, chemotherapy, platinoresistance, platinorefracton, quality of life.

Introduction. Malignant ovarian tumors remain one of the main causes of death in oncogynecological practice. In the world, more than 200000 women are diagnosed with ovarian cancer (OC) every year and 100000 women die of this disease every year. The intravital risk of ovarian cancer is assessed by experts as 1/70 [1, 2].

Most often, ovarian cancer is diagnosed in women aged 55-64 years. OC incidence ranges from 3.1 cases per 100000 women in Japan to 21 cases per 100000 women in Sweden. In general, the highest incidence rates are inherent in the countries of Scandinavia, Germany, Benelux, Great Britain, Canada and the United States. Instead, in Asian countries, OC is much less common, as well as among immigrants from Asian countries in the economically developed countries of Europe and North

America. The Hippisley-Cox-Coupland model describes the risk of RI occurrence, according to which two-thirds of cases occur within 2 years in 10% of women with the highest risk of developing RI [4-6]. At the same time, infertility and childlessness, early menarche and late menopause, the use of oral contraceptives, a burdened hereditary history of ovarian and breast tumors, long-term hormone therapy, lactose consumption and occupational hazards are the risk factors associated with the influence of carcinogens and mutagens.

In general, the problem of OC has considerable medical and social significance. Only in recent years, some progress has been made in increasing the five-year survival rate of patients with RI, mainly due to the introduction of effective chemotherapy regimens [7; 8]. However, about

40% of patients are primary-resistant to platinum preparations, which are considered as first-line drugs. Depending on the timing of disease progression distinguish platinum-sensitive tumors (progress more than 6 months after first-line therapy), platinum-resistant (progress within 6 months after first-line therapy) and platinumrefractory (progress during first-line chemotherapy with inclusion of platinum preparation) [9-11]. At the same time, the functional assessment of the effect of antitumor therapy in patients with RI on the quality of life until recently was given insufficient attention.

The quality of life (QL) today is considered as one of the most informative indicators characterizing the degree of adaptation of a person to living conditions and the general state of his health and allow to determine the need for medical and psychosocial adaptation. In recent years, the study of health related quality of life, HRQL, has developed as a separate medical science, which has its own research methods, evaluation criteria, scope, etc. It is based on the definition of the World Health Organization (WHO) as an individual correlation of its position in community life in the context of culture and system of values of society with the goals of this individual, its plans, opportunities and degree of general disarrangement [12]. That is, a person's perception of his position in life, including physical, mental and social well-being, regardless of the quality of the environment in which he lives, the degree of satisfaction with a specific standard of living and other components of psychological comfort [13-15].

One of the most popular instruments for determining YES in oncological practice is a questionnaire of the European Organization for Research and Cancer Treatment - EORTC QLQ-C30 - developed by the Quality of Life Assessment Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC Quality of Life Study Group) [16]. The modern version of the 3rd revision consists of 30 issues and includes 5 functional scales (physical functioning (PF), role functioning (RF), cognitive functioning (CF), emotional functioning (EF) and social functioning (SF)); 3 symptomatology scales - weakness (FA), nausea (NV) and pain (PA); as well as 6 additional criteria: sleep disturbance (SL), anorexia (AR), constipation (CO), diarrhea (DI), dyspnea (DY), financial difficulties (FI). Another popular diagnostic tool is a questionnaire for evaluating the functions of an oncological patient, Functional Assessment of Cancer Therapy-General (FACT-G) - developed by D. Gellaetal. [17-19]. The modern version of FACT-G includes 27 questions and assesses the quality of life on 4 scales: physical, social, emotional functioning and well-being in everyday life. Both questionnaires (EORTC QLQ-C30 and FACT-G) are modular, i.e. include a basic questionnaire to which specific question taking into account this or that type of tumor or treatment program. However, there is still no study in which to analyze the characteristics of QL in patients with OC with varying degrees of sensitivity to platinum preparations.

HPRelevance: The aim of the work is to assess the quality of life in platinum-resistant patients with ovarian cancer, depending on the degree of pharmacoresistance and differentiated use of chemotherapy.

Material and methods of research. The study was conducted on the basis of the University Clinic of the Odessa National Medical University during 2014 - 2022 years. 350 patients with adenocarcinoma of the ovaries of

III-IV stage were examined, who performed cytoreductive operations, and of which the following clinical groups were formed: group I (control, n=50) — patients with RI who received standard first-line adjuvant chemotherapy (cisplatin — 75-100 mg/m² intravenously with hydration and diuresis formed every 3 weeks); Group II (n=100) - patients with probable platinumrefraction who received second-line therapy (doxorubicin — 75-100 mg/m² intravenously droplets once every three weeks); Group III (n=100) — patients with probable platinumresistance who received drug correction of disregulatory disorders against the background of standard first-line therapy (donators of nitric oxide, detoxicants, antiuricemic agents); Group IV (n=100) — patients with predicted platinum sensitivity (standard therapy of the first lines after the previous preventive course: 20 mg dexamethasone for 12 and 6 hours before the administration of platinum preparations, 300 mg cimetidine or 50 mg ranitidine and 50 mg of dimedrol for 30-60 minutes. Examination of patients was carried out in accordance with the requirements of the clinical protocol approved by the order of the Ministry of Health of Ukraine № 554 from 17.09.2007 “On approval of protocols of medical care in the specialty “oncology” ” [1]. Additionally, QL was determined using standard questionnaires EORTC QLQ-C30 and FACT-G [12]. QL was examined 6 and 12 months after the completion of treatment. Determination of the probability of differences between the compared groups was carried out using criterion χ^2 , taking into account the Yets amendment for paired comparisons and Bonferoni corrections for multiple comparisons. Statistical processing was carried out using software STATISTICA 13.0 (Dell Stat Soft Inc., USA) [4].

Results and their discussions. It was established that patients of different age groups did not differ, the average age in groups was 55.3±3.9 years. The structure of the groups by stage of OC also did not differ, patients with stage IIIS prevailed - on average there were 64.9% in the total sample (Fig. 1). The clinical picture of the disease was stereotypical. Most patients complained of bloating and discomfort in the lower abdomen, a feeling of pressure in the bladder and rectum, constipation. Every tenth of the examined woman had vaginal bleeding. Dyspeptic manifestations, shortness of breath, general weakness, fatigue, weight loss of thawed and a feeling of rapid saturation when consuming a small amount of food were frequent. 12.6% of patients had swelling of the lower extremities, 5.4% had signs of ascites. At the same time, 17.4% of patients were not accompanied by subjective manifestations and was diagnosed during ultrasonographic screening.

During ultrasound, multilocular dense hyperechogenic formations larger than 10 cm and increased intra-ovarian blood flow were determined. In biochemical screening, high figures of CA-125 content were determined in 44.6% of the surveyed, which does not allow to consider this method as quite specific for the needs of early diagnosis of OC.

During the period of treatment in different clinical groups, patients made complaints of nausea, taste disorders, immediately before eating, dizziness, general weakness. 6.0% of patients referred to the control group and 2.0% of patients group IV had visual impairment. In one case, the patient had signs of peripheral polyneuropathy and Lermitt symptom.

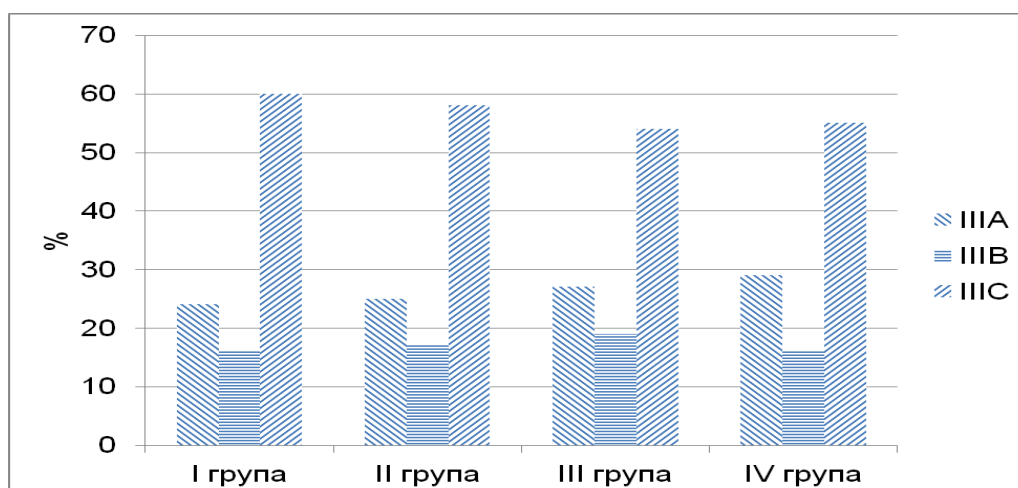


Figure 1. Structure of the studied clinical groups according to the stage of OC.

For the general analysis of blood on the background of therapy with platinum preparations, there were signs of moderate leukopenia, and at least anemia. A frequent occurrence was arterial hypotension. During treatment, patients of group I and IV also complained of cough, erythematous rash, and extravasates at the injection site.

As for patients of group II, against the background of therapy with doxorubicin, they determined signs of subfebrile, palpitation, thrombocytopenia and leukopenia, nausea, vomiting, signs of stomatitis, diarrhea. At the beginning of treatment, patients of group II noted a change in the color of urine with the appearance of a reddish hue.

Common phenomenon was alopecia, darkening of soles and palms, sometimes - palmar erythema, changes in the shape of nails, skin itching and rash. Individual patients determined the phenomena of photophobia and enlarged lacrimation by the type of epiphorus. The least number of subjective complaints during treatment was observed in patients of groups III and IV who received pathogenetically conditioned metabolic support complex.

Further analysis showed that the initial values of the subscales of the questionnaires EORTC QLQ-C30 and FACT-G in patients assigned to different clinical groups were compared (Table 1 and 2). However, during repeated visits at the catamnestic stage, certain differences were determined at the level of QL. When using a differentiated approach in the treatment of patients with OC, the indicators on the scales of physical (PF), role (RF) and emotional functioning (EF) were significantly improved. In addition, the intensity of nausea (NV) and general weakness (FA) decreased in patients of groups III and IV. The described differences were kept throughout the period of catamnestic observation.

Changes in other indicators according to the scale of the questionnaire EORTC QLQ-C30 were fluctuating in nature and, obviously, reflect the heterogeneous structure of the investigated contingent on the adaptation potential and the transfer of chemotherapy. Similar dynamics was observed on the scales of the FACT-G questionnaire (table 1, 2).

With undifferentiated use of chemotherapeutic agents without metabolic support, the growth of EWB subscale was from 19.6 ± 1.3 to 19.9 ± 1.4 points in the first group and from 18.6 ± 0.9 to 19.3 ± 0.9 points - in the second group, whereas in the III group the same indicator one year after treatment was 20.7 ± 0.8 points, and in the IV group - 20.9 ± 0.8 points. In the case of differentiated use of chemotherapeutic agents with metabolic support, the total score according to the FACT-G questionnaire was 77.8 ± 0.9 points in group III, and 77.9 ± 0.8 points in group IV, which significantly exceeds the received in groups I and II - 72.2 ± 1.2 and 71.6 ± 0.9 points. In general, the analysis of the dynamics of indicators of LI on different scales indicates that the differentiated approach to the appointment of chemotherapy of patients with RI III-IV stage allows to improve physical and emotional functioning, reduces the severity of side effects, while the period of preservation of positive clinical effect on QL is kept for at least 12 months.

Prospects for further research. We see the prospect of further research in improving modern approaches to the treatment of advanced ovarian cancer and assessing patient survival rates as a marker of the effectiveness of a personalised approach.

Conclusions.

1. Application of the differentiated approach in the treatment of patients with OC significantly improved the indicators on the scales of physical (PF), role (RF) and emotional functioning (EF).

2. After treatment, the intensity of nausea (NV) and general weakness (FA) decreased in patients of groups III and IV.

3. The described differences were retained for 12 months after the completion of the course of treatment.

4. Prospects for further research are related to the study of the dynamics of life quality of patients with OC at the subsequent stages of catamnestic observation.

Table 1

Results of the evaluation of QL by the questionnaire EORTC QLQ-C30 (±M m)

Subscales	Group I (n=50)			Group II (n=100)			Group III (n=100)			Group IV (n=100)		
	Before treatment	6 months after treatment	12 months after treatment	Before treatment	6 months after treatment	12 months after treatment	Before treatment	6 months after treatment	12 months after treatment	Before treatment	6 months after treatment	12 months after treatment
PF	72,2±3,2	77,1±4,3	84,8±3,6	71,9±2,5	79,3±2,4	85,5±2,8	71,4±2,9	85,8±2,3	85,4±1,7	72,5±2,8	87,9±3,1	86,7±1,4
RF	67,4±3,4	75,2±3,8	76,3±3,5	68,3±2,2	80,1±2,9	81,5±2,6	66,7±3,3	85,4±2,2	85,8±2,9	65,9±2,9	86,3±3,2	85,9±3,3
CF	80,1±3,2	87,0±3,2	87,2±3,2	82,2±2,4	85,5±2,5	85,3±3,3	79,8±2,8	86,3±2,5	85,9±1,9	80,6±3,7	85,8±2,9	84,6±2,4
EF	32,7±3,2	63,9±2,9	62,6±3,2	33,9±2,6	66,3±2,3	70,4±2,4	34,1±2,7	70,8±2,2	78,5±1,4	31,5±1,8	71,8±2,4	78,8±2,2
SF	77,7±3,2	81,7±2,5	82,2±3,2	76,2±2,4	81,4±2,4	80,8±2,6	78,2±2,4	82,5±2,4	82,8±1,6	75,3±2,2	81,7±3,2	82,2±3,2
FA	29,3±3,2	33,3±3,2	40,2±3,2	28,7±2,2	34,1±3,4	39,9±1,2	30,1±2,5	41,4±2,4	42,8±2,2	29,9±2,3	42,2±2,2	43,3±1,2
NV	2,1±0,3	4,3±0,4	5,1±0,4	2,1±0,2	6,4±0,3	7,0±0,2	2,4±0,2	6,3±0,2	7,5±0,2	1,9±0,2	6,6±0,2	7,0±0,1
PA	27,3±2,4	34,2±3,2	38,8±3,2	27,5±2,2	33,3±2,3	37,7±2,1	25,6±1,5	36,3±1,2	39,6±1,8	25,9±1,2	35,5±1,4	38,1±1,4
SL	18,9±2,8	22,2±3,2	23,2±3,2	18,5±2,4	21,7±2,6	21,5±2,2	16,7±1,7	21,1±1,1	22,7±1,2	17,1±2,4	20,6±1,3	21,9±1,1
AR	14,0±2,2	19,3±2,8	20,8±3,2	14,4±2,4	18,8±2,4	19,9±2,4	14,6±2,3	18,5±1,6	18,9±1,2	13,8±2,6	19,7±2,4	21,2±1,6
CO	18,1±1,2	9,3±3,2	7,1±1,2	17,7±1,6	10,5±1,4	9,9±1,6	16,9±1,4	10,4±1,2	6,1±1,2	17,9±1,6	10,2±1,2	9,8±1,4
DI	4,2±0,3	2,1±0,3	1,9±0,3	4,3±0,3	1,9±0,2	1,8±0,2	4,0±0,2	2,0±0,2	1,9±0,2	3,9±0,3	1,9±0,1	1,9±0,2
FI	39,0±3,4	40,8±2,9	39,5±2,6	38,3±2,8	40,2±2,2	39,5±1,8	39,0±2,2	40,8±1,7	39,9±1,9	37,7±2,1	40,9±1,7	36,8±3,3

Table 2

Results of the evaluation of QL on the FACT-G questionnaire

Subscales	Group I (n=50)			Group II (n=100)			Group III (n=100)			Group IV (n=100)		
	Before treatment	6 months after treatment	12 months after treatment	Before treatment	6 months after treatment	12 months after treatment	Before treatment	6 months after treatment	12 months after treatment	Before treatment	6 months after treatment	12 months after treatment
PWB	17,8±1,1	18,6±1,2	17,9±1,2	17,5±0,9	18,3±0,8	17,5±0,9	16,9±0,8	18,8±0,9	19,2±0,8	17,3±0,9	19,3±0,9	19,5±0,9
EWB	19,6±1,3	19,8±1,4	19,9±1,2	18,6±0,9	20,3±0,9	18,6±0,9	19,3±0,9	20,9±0,9	20,7±0,8	18,9±0,8	21,1±0,9	20,9±0,8
FWB	19,4±1,4	20,3±1,6	19,3±1,6	18,8±0,8	20,5±0,9	18,8±0,8	19,0±1,1	20,5±0,8	21,1±0,9	19,5±0,9	20,7±0,9	20,5±0,9
SWB	14,8±1,2	14,9±1,2	15,0±1,2	15,3±1,1	16,6±0,9	16,7±1,1	15,1±0,9	16,9±0,9	16,8±0,9	15,0±0,8	17,2±0,9	17,0±0,8
Total	71,5±1,4	73,6±1,3	72,2±1,2	70,2±0,9	75,7±0,8	71,6±0,9	70,3±0,9	77,1±0,9	77,8±0,9	70,8±0,8	78,3±0,8	77,9±0,8

Note: * - the differences with the baseline are reliable (p<0.05)

References.

1. Bondar OV, Rybin AI, Maximovsky VE, Kuznetsova OV, Alieva SO Optymizatsiya likuvannya hvoryh na rozpovsyudzheny rak yaechnykiv: analis poperednyh rezultativ. *Oncology*. – 2023. - № 3 (25). – P. 222-229. DOI: <https://doi.org/10.15407/oncology.2023.03.222>.
2. Bondar OV, Rybin AI, Muzyka VV Experience of primary HPV testing in cervical cancer screening. *Odesa Medical Journal*, 2022, 2022(1-2), pp. 93–96. DOI 10.54229/2226-2008-2022-1-2-16.
3. Bondar O, Rybin A, Patskov A. The quality of life of ovarian cancer patients as an indication of effectiveness of platinum-based adjuvant chemotherapy. *Georgian medical news* 2021; (11):32–6.
4. Bondar O, Rybin A The experience and results of cytoreductive surgery and HIPEC used in advanced ovarian cancer. *ScienceRise* 2020; (5): 19–23. <https://doi.org/10.21303/2313-8416.2020.001458>.
5. Bondar O, Rybin A., Kuznetsova O. Prophylactics of paclitaxel-induced neurotoxicity. *Collection of Scientific Papers «ΑΟΓΟΣ»*, (July 21, 2023; Paris, France), 180–186. <https://doi.org/10.36074/logos-21.07.2023.53>
6. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2022; 68(6):394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>.
7. Chandra A, Pius P, Nabeel M, et al. Ovarian cancer: Current status and strategies for improving therapeutic outcomes. *Cancer Med* 2019; 8 (16): 7018–31. doi: 10.1002/cam4.2560.
8. Cortez AJ, Tudre P, Kujawa KA, Lisowska KM. Advances in ovarian cancer therapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 2018; 81 (1): 17–38. doi: 10.1007/s00280-017-3501-8.
9. Deraco M, Baratti D, Kusamura S, et al. Surgical technique of parietal and visceral peritonectomy for peritoneal surface malignancies. *J Surg Oncol* 2009; 100 (4): 321–8. <https://doi.org/10.1002/jso.21388>.
10. Deraco M, Virzi S, Iusco D, et al. Secondary cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for recurrent epithelial ovarian cancer: a multi-institutional study. *BJOG* 2012; 119 (7): 800–9. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2011.03207>.
11. Di Vita M, Cappellani A, Piccolo G, et al. The role of HIPEC in the treatment of peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: between lights and shadows. *Anticancer Drugs* 2015; 26 (2):123–38. <https://doi.org/10.1097/cad.000000000000179>.
12. Rybin AI, Kuznetsova OV. Second line of the ovarian cancer treatment: from clinical researches to realities of war. *Grail of Science*, (26), 478–482. <https://doi.org/10.36074/grail-of-science.14.04.2023.085>
13. Rybin AI, Kuznetsova OV, Maximovsky VE. Suchasni strategii hirargichnogo likuvannya hvoryh na tazovyi kanceromatoso zumovlenyi rakom yaechnykiv. *Visnyk mors'koyi medytsyny* 2020; 2 (87): 55–61. <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.3967728>.
14. Rybin AI The results of personificated ovarian cancer patients with peritoneal carcinomatosis treatment. *Reproductive health of woman* 2022; (7): 35–40. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.7.2022.272470>.
15. Rybin AI, Kuznetsova OV, Patskov A.O. Optimizing of management of the ovarian cancer patients with peritoneal carcinomatosis. *Sworld Journal*. – 2024. – Issue 23, Part 2. – P.15-24. DOI: 10.30888/2663-5712.2024-23-00-014.
16. Rybin AI, Varabina A, Borshkov M Epidemiology and management of ovarian cancer based on the clinical experience of the southern region of Ukraine. *Georgian medical news* 2019; 3 (288): 32–37. <https://repo.odmu.edu.ua:443/xmlui/handle/123456789/7511>.
17. Rybin AI, Demidchik RYa. Quality of life of patients with ovarian cancer after cytoreductive surgery and chemotherapy. *Actual problems transport medicine* 2018; 4 (54): 59–63. <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.252578612>.
18. Rybin A; Dubinina V; Kuznetsova O The Prognosis Of Resistance To Platinum Drugs In Patients With The Serous Ovarian Cancer. *Intenational Journal of Gynecological cancer*. 2016 -Volume 26. - P. 36-37. WOS:000387108300020.
19. Tkachenko OI, Rybin AI, Kuznetsova OV, Maximovsky VE. Suchasni strategii hirargichnogo likuvannya hvoryh na rak yaechnykiv u poednanni iz kanzeromatosom malogo tazvu. *Clin oncol* 2018; 8 (3): 1–7.

УДК 618.11-006.6-085.28.036.8

КРИТЕРІЇ ОЦІНКИ ЕФЕКТИВНОСТІ ХІМІОТЕРАПІЇ НА ОСНОВІ ПЛАТИНИ

А.І. Рибін

Одеський національний медичний університет, кафедра променевої діагностики, терапії, радіаційної медицини та онкології. м. Одеса, Україна
ORCID: 0000-0002-1145-6690
e-mail: Andriy.Rybin@gmail.com

Анотація. Проблема діагностики та лікування злоякісних новоутворень яєчників є однією з найскладніших в онкології та гінекології. Смертність від раку яєчників у світі становить 184799 випадків (3,9% у структурі смертності від раку в жінок). В останні роки спостерігається стійке зростання захворюваності, а також високий відсоток пацієнок з III-IV стадіями захворювання. Більшість пацієнок з раком яєчників діагностуються на пізніх стадіях, а результати лікування залишаються невтішними.

Мета роботи - оцінити якість життя у платинорезистентних хворих на рак яєчників залежно від ступеня фармакорезистентності та диференційованого застосування хіміотерапії.

Матеріали та методи. Дослідження проводилося на базі Університетської клініки Одеського національного медичного університету протягом 2014 – 2020 років. Обстежено 350 пацієнок з аденокарциномою яєчників III-IV стадії, яким виконані циторедуктивні операції.

Результати та обговорення. Показано, що вихідні значення за субшкалами опитувальників EORTC QLQ-C30 і FACT-G у пацієнок, віднесених до різних клінічних груп, були порівнюваними. При використанні диференційованого підходу в лікуванні

хворих на ОК значно покращилися показники за шкалами фізичного (PF), рольового (RF) та емоційного функціонування (EF). Крім того, у пацієнтів III та IV груп зменшилася інтенсивність нудоти (NV) та загальної слабкості (FA). У разі диференційованого застосування хіміотерапевтичних препаратів із метаболічною підтримкою сумарний бал за опитувальником FACT-G склав $77,8 \pm 0,9$ балів у III групі та $77,9 \pm 0,8$ балів у IV групі, що достовірно перевищує отримані в I та II групах - $72,2 \pm 1,2$ та $71,6 \pm 0,9$ балів. Описані відмінності зберігалися протягом усього періоду катамнестичного спостереження.

Висновки. Застосування диференційованого підходу в лікуванні хворих на РІ значно покращило показники за шкалами фізичного (ФФ), рольового (РФ) та емоційного функціонування (ЕФ). Після лікування інтенсивність нудоти (NV) та загальної слабкості (FA) зменшилась у пацієнтів III та IV груп. Описані відмінності зберігалися протягом 12 місяців після завершення курсу лікування. Перспективи подальших досліджень пов'язані з вивченням динаміки якості життя хворих на рак яєчників на наступних етапах катамнестичного спостереження.

Ключові слова: рак яєчників, канцероматоз, лікування, ефективність, хіміотерапія, платинорезистентність, платинорефракція, якість життя.

Стаття надійшла в редакцію 14.03.2024 р.

Стаття прийнята до друку 14.06.2024 р.

DOI: 10.21802/artm.2024.2.30.101
УДК 616.351-006-022-089**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ЛІКУВАЛЬНОГО ПАТОМОРФОЗУ ЗЛОЯКІСНИХ ЕПІТЕЛІАЛЬНИХ ПУХЛИН У ПАЦІЄНТІВ ІЗ МІСЦЕВО ПОШИРЕНИМИ РЕЗЕКТАЛЬНИМИ НОВОУТВОРАМИ ОБОДОВОЇ КИШКИ ЗА УМОВИ ВИКОРИСТАННЯ ДООПЕРАЦІЙНОЇ ХІМІОПРОМЕНЕВОЇ ІНДУКЦІЇ**Т.І. Терен^{1,2}, Ю.Д. Партикевич^{1,2}, Р.А. Грицик¹¹Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра онкології,
м. Івано-Франківськ, Україна²Комунальне некомерційне підприємство «Прикарпатський клінічний онкологічний центр
Івано-Франківської обласної ради»

ORCID ID: 0009-0008-5659-422X, e-mail: teren@ifnmu.edu.ua

ORCID ID: 0000-0003-1166-5940, e-mail: yura.doc.mymail@gmail.com

ORCID ID: 0000-0003-3592-2606, e-mail: grytsyk95@gmail.com

Резюме. Оцінка лікувального патоморфозу є вагомим показником у цілому для визначення ефективності використаного лікування в доопераційному періоді та покращення резектабельності солідних пухлин епітеліального походження з локалізацією в ободовій кишці. Метою дослідження – вивчення ефективності внутрішньовенного введення 5-фторурацилу й одночасного крупнофракційного опромінення пухлини в неoad'ювантному режимі у хворих на резектабельний рак ободової кишки. Застосування хіміопроменевого компонента лікування на доопераційному етапі має певні впливи на структуру пухлинного осередку та викликає множинні парціальні некрози в пухлині, а також незворотні зміни в ній, що сприяє надалі абластичності проведення оперативного втручання, зменшує ризик місцевого рецидиву захворювання та покращує резектабельність пухлинного процесу.

Мета. Вивчення особливостей лікувального патоморфозу, зумовленого неoad'ювантною хіміопроменевою терапією у хворих на місцево поширений рак ободової кишки на базі КНП «ПКОЦ ІФ ОР».

Матеріали та методи. Групу спостережень становили 90 хворих на місцево поширений рак ободової кишки (РОК).

Усі хворі розподілені на групи таким чином: I група – хворі на місцево поширений РОК, які отримували курс неoad'ювантною хіміопроменевою терапією (НеоАХПТ) з наступним хірургічним лікуванням (ХЛ) і ад'ювантною хімотерапією (АХТ) за показами, – 43 пацієнти;

II група – хворі на місцево поширений РОК, яким проведено хірургічне лікування й АХТ за показами, – 47 пацієнтів.

Результати. Зіставлення морфологічних проявів лікувального патоморфозу з клінічними даними показало, що ступінь їхньої вираженості співпадала з об'єктивно реєстрованим клінічним ефектом, тобто за морфологічними ознаками постало за можливе судити про чутливість пухлини до передопераційного хіміопроменевого лікування.

Висновки. Обов'язкове морфологічне дослідження злоякісних пухлин ободової кишки дозволило узагальнити отримані результати аналізу їх лікувального патоморфозу за структурними ознаками девіталізації пухлинних клітин наявності, зокрема, патологічних мітозів для визначення ефективності неoad'ювантних (передопераційних) методів терапії хворих на місцево поширений рак ободової кишки.

Ключові слова: рак ободової кишки, неoad'ювантне хіміопроменеве лікування, лікувальний патоморфоз, аденокарцинома, неoad'ювантна хімотерапія, ад'ювантна хімотерапія, гістологічне дослідження, 5-фторурацил.

Вступ. Аналіз стану ураження населення злоякісними новоутворами в розрізі загального показника захворюваності в Україні показав: однією з найпоширеніших пухлин (п'яте місце в структурі захворюваності згідно з канцер-реєстром є колоректальний рак – 58% всіх злоякісних пухлин, і зокрема, рак ободової кишки (РОК), захворюваність на який останніми роками невідомо зростає. Так, в Україні в структурі смертності від злоякісних новоутворень колоректальний рак посідає одне із провідних місць після раку легень, раку шлунка й молочної залози та складає 41,2 на 100 000 чол. населення. Прийнятий в якості стандарту метод хірургічного лікування РОК із наступною хімотерапією в більшості випадків не гарантує

запобігання місцевого рецидиву або виникнення віддалених метастаз [1]. В літературі наявні окремі публікації стосовно застосування променевої терапії у хворих на колоректальний рак на доопераційному етапі як в режимі крупнофракційного, так і звичайного фракціонування [2, 3, 4]. Застосування хімотерапії в неoad'ювантному режимі також застосовували в клінічній практиці [2, 3]. Проте узагальнених рекомендацій щодо доцільності та безпечності поєднаного застосування хіміопроменевої терапії в неoad'ювантному режимі не було. Хіміо- та променева терапії можуть діяти на різних рівнях [5, 6]. Зокрема, запропонована Velka C. і співробітниками концепція просторової взаємодії вважає, що хімотерапія та опромінення

діють на пухлину в різних частинах організму. Так, хіміотерапію використовують для знищення віддалених мікрометастаз, а радіотерапія діє локально на пухлину.

Спираючись на фундаментальні дослідження стосовно поєднаного застосування хіміотерапії і опромінювання при раку прямої кишки, яка є структурною часткою товстої кишки, ми вирішили застосувати подібну методiku для лікування хворих на рак ободової кишки. Однак у доступній літературі не знайшли аналогів такого підходу до лікування хворих з II – III стадіями раку ободової кишки. Морфологічний метод дослідження постає достовірним критерієм оцінки ефективності променевої та цитостатичної терапії, що забезпечує можливість динамічного спостереження за станом пухлини на різних етапах лікування [7, 8].

Метою дослідження було вивчення особливостей лікувального патоморфозу, зумовленого неoad'ювантною хіміопроменевою терапією у хворих на місцево поширений рак ободової кишки дослідження на базі КНП «ПКОЦ ІФ ОР».

Матеріали і методи. Групу спостережень становили 90 хворих на місцево поширений рак ободової кишки (РОК), обстеження та базове лікування здійснювали згідно з Протоколом надання медичної допомоги хворим із РОК – Наказ МОЗ України.

Діагноз раку ободової кишки виставляли на підставі гістологічного дослідження біопсійного матеріалу пухлини, поширення об'ємного процесу класифікували за системою TNM за класифікацією міжнародного протиракового товариства.

До й після лікування за стандартною методикою проводили обов'язкове морфологічне дослідження біопсійного й операційного матеріалу. Гістологічне – виконували в гістологічній лабораторії клінічного онкоцентру. Серійні парафінові зрізи товщиною 5 мкм виготовляли на ротаційному мікромомі та за методом Ван Гізона; клітинні імунні інфільтрати в стромі вивчали при забарвленні за Уна-Паппенгеймом, нейтральні мукополісахариди визначали за інтенсивністю ШИК-реакції, слиз виявляли при забарвленні муцикарміном, базальні мембрани – при імпрегуванні сріблом за Гоморі, глікозаміноглікани виявляли толуїдиновим синім. Також оцінювали ступінь лікувального патоморфозу шляхом кількісної оцінки морфологічних змін у паренхімі пухлини після лікувальних впливів. Результати висновків проводили на основі морфометричних досліджень, які виконували за допомогою окулярної сітки в серійних препаратах із підрахунком питомих об'ємів клітин пухлини, некрозу, судин, колагенових волокон, стромі й імунноклітинних інфільтратів у ній із розрахунку на відсоток.

Залежно від послідовності лікувальних методик усіх хворих розподілено на групи таким чином: I група – хворі на місцево поширений РОК, які отримували курс неoad'ювантною хіміопроменевою терапією (НеоАХПТ) надалі з хірургічним лікуванням (ХЛ) і ад'ювантною хіміотерапією (АХТ) за показами, – 43 пацієнти;

II група – хворі на місцево поширений РОК, яким проведено хірургічне лікування та АХТ за показами, – 47 пацієнтів.

Критеріями залучення хворих у дослідження були первинно нелікований рак ободової кишки з

гістологічно підтвердженим діагнозом, I-III стадія захворювання; обов'язковою була письмова згода пацієнта на проведення апробованих методів лікування.

Критеріями незадіювання хворих були: такі складники: вік понад 65 років, первинно множинне ураження товстої кишки; ускладнений перебіг РОК (повна кишкова непрохідність, перфорація, наявність параколічного абсцесу, анемія 3-го ступеня, виражена кахексія); супутня патологія, що суттєво впливає на стан хворого (тяжкі порушення ритму та провідності, серцева недостатність ІІБ-ІІІ за класифікацією М. Д. Стражеска та В. Х. Василенка (ІІІ-ІV ФК NYHA), цукровий діабет чи порушення толерантності до вуглеводів, тяжка супутня патологія, що здатна змінити фармакокінетику й фармакодинаміку препаратів; віддалене проживання, що утруднює регулярне обстеження хворого.

Усього обстежено 90 хворих на РОК. Характеристика пацієнтів за віком і статтю представлена в табл. 2.1. Середній вік обстежених становив $53,21 \pm 0,96$ років, зокрема в чоловіків – $51,67 \pm 1,76$ років, і в жінок – $54,95 \pm 1,09$ ($p > 0,05$). Резектабельний РОК найчастіше діагностували в пацієнтів у віці 50-59 років ($38,90 \pm 8,24\%$). Гендерних відмінностей у частоті виявлення резектабельного РОК ми не встановили (в чоловіків частота виявлення – $42,22 \pm 8,01\%$, у жінок – $57,78 \pm 6,85\%$, $p > 0,05$). За статевою ознакою хворі I групи розділилися таким чином: чоловіків було 13 ($30,23 \pm 12,74\%$), жінок – 30 ($69,77 \pm 8,38\%$). Середній вік чоловіків становив $43,85 \pm 2,97$ років, жінок – $54,77 \pm 1,49$.

У нашій вибірці переважали особи працездатного віку (тобто жінки до 55 років і чоловіки до 60 років). Частка хворих, що не досягли пенсійного віку, відповідно, становила $71,11 \pm 5,67\%$ проти $28,89 \pm 8,89\%$ осіб пенсійного віку.

Неoad'ювантна хіміопроменева (НеоАХПТ) терапія у хворих на РОК охоплювала: довенне введення 5-ФУ (500 мг/м^2) краплинно з тривалістю інфузії 2 години; через 4 години – сеанс передопераційного опромінення пухлини на гамма-терапевтичній установці «Рокус» дозами по 5 Гр. Також ми використовували 5-фторурацил виробництва фірми «ЕБЕВЕ» (Австрія). Блоки доопераційної хіміопроменевої терапії виконували щоденно 5 днів поспіль. При цьому хворий отримував від 3,2 до 5,0 Гр 5-ФУ та променевою терапією до сумарної дози 25 Гр.

Обов'язковою програмою лікування місцево поширених злоякісних процесів ободової кишки є ад'ювантна хіміотерапія (АХТ) при наявності метастатичного ураження регіонарних лімфатичних вузлів із використанням циклів стандартної хіміотерапії першої лінії з залученням препаратів оксалиплатину та тривалої інфузії фторурацилу або прийомом капецитабіну упродовж 2 тижнів поспіль – наведені схеми FOLFOX або XELOX.

Результати і обговорення. Вивчення морфологічного субстрату пухлинної тканини є важливим компонентом у визначенні тактики лікування, ефективності проведеної терапії. В таблиці 1 приведено розподіл пацієнтів із патологією товстої кишки після проведеного хіміопроменевого лікування з урахуванням гістологічних типів пухлин.

Таблиця 1

Розподіл обстежених хворих на місцево поширений рак ободової кишки залежно від гістологічної будови пухлин

групи		I група (НеоАХПТ)		II група (ХЛ)		Усього	
		n	%	n	%	n	%
Аденокарцинома		37	86,05±5,38	43	91,92±4,06	80	88,89±3,31
із них	G1	28	65,12±7,27	21	44,69±7,25	49	54,44±5,25
	G2	7	16,27±5,63	15	31,91±6,80	22	24,44±4,53
	G3	1	2,33±2,30	6	12,78±4,87	7	7,78±2,82
	G4	1	2,33±2,30	1	2,13±2,11	2	2,22±1,55
Муцинозний рак		5	11,63±4,89	3	6,38±3,56	8	8,89±3,00
Перснеподібно-клітинний рак		1	2,33±2,30	1	2,13±2,11	2	2,22±1,55
Усього		43	100,00	47	100,00	90	100,00

- Примітки:**
1. n – абсолютна кількість хворих;
 2. % – відсоток до кількості осіб;
 3. G1 – високодиференційована аденокарцинома;
 4. G2 – помірнодиференційована аденокарцинома;
 5. G3 – низькодиференційована аденокарцинома;
 6. G4 – недиференційована аденокарцинома.

Гістологічна будова та ступінь диференціації пухлин ободової кишки мала важливе прогностичне значення, тому в пухлинах ми помічали ступінь диференціювання (високо-, помірно- і низько диференційована аденокарцинома), глибину інвазії пухлини, наявність чіткої межі пухлинного росту. Іноді визначення гістологічного типу рака було утрудненим завдяки наявності в пухлині ділянок, що мали різну будову. В тих пухлинах, де компоненти різної будови містили приблизно однаковий вміст, пріоритетним вважали гістологічну будову з більш низьким ступенем клітинного диференціювання.

Розподіл хворих за гістологічною будовою пухлин у групах наведений у табл. 1.

Гістологічно вибірка пацієнтів обох груп є рівномірною, статистично значущого розходження гістологічної структури пухлин ободової кишки для хворих контрольної та дослідної груп не виявлено ($p > 0,05$), що дозволило уніфікувати методи лікування та надалі порівняти отриманий результат лікування.

У дослідженнях біоптатах пухлини, виконаних при фіброколоноскопії, спостерігали аденокарциному різного ступеня диференціювання (G1, G2, G3) та слизоутворювальний рак. Гістологічна картина їх була типовою (рис. 1).

Специфічність хіміопроменевого патоморфозу визначається на тканинному рівні й характеризується зміною структури пухлини, тому прояви цих метаморфоз обумовлені гістологічною будовою пухлини, її гістогенезом і ступенем диференціювання. Характер змін на клітинному рівні (зміна ядер, внутрішньоядерних субстанцій, цитоплазми) більш однотипний, не залежно від гістологічної градації новоутворення.

Найчастішими проявами в досліджуваній групі із використанням доопераційної хіміопроменевої терапії у взірцях тканини спостерігали альтеративні зміни в пухлинній паренхімі та відзначали звирозуміння та на поверхні розростання грануляційної тканини. Вираженість альтеративних процесів мала різні ступені проявів.

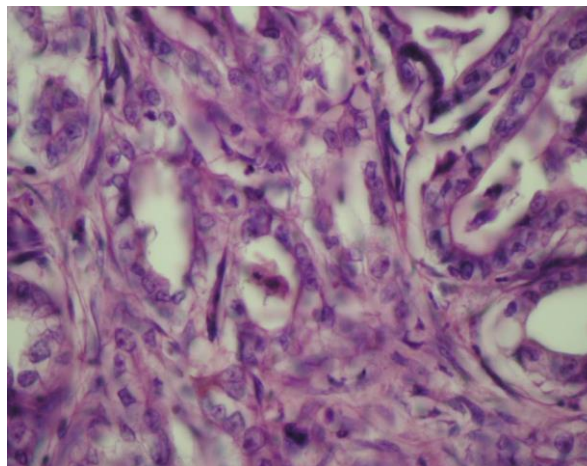


Рис. 1. Мікрофотографія пухлини ободової кишки, біопсія виконана інтраопераційно. X 100.

У частини випадків спостерігали різкі вогнищеві дистрофічні зміни пухлинних клітин (рис. 2), які характеризувались різною величиною пухлинних клітин і спотворенням їхньої форми, зміни забарвлення та характерних модифікацій цитоплазми, стирання меж між пухлинними клітинами. Помітне збільшення ядер клітин, що призводило до збільшення ядерно-цитоплазматичного співвідношення. У більшості хворих I групи з доопераційною хіміопроменевою терапією лікувальний патоморфоз характеризувався дистрофічними змінами дифузного характеру в клітинах, порушенням клітинної полярності, стиранням меж між пухлинними клітинами й поєднанні їх між собою та перетворення цих пухлинно змінених клітин із високо циліндричних в округлі полігональні. Протоплазма пухлинних клітин ставала слабо розвинутою, що свідчить про зниження кількості ДНК і РНК. Великі зміни відбуваються і в ядрах. У більшості з них хроматин стає волокнистим, у зв'язку з цим ядра погано сприймають забарвлення гематоксином і мають вигляд дуже світлих. Контури ядер стають розмитими, внаслідок чого останні зливаються з протоплазмою. Мітотична активність пухлинної тканини в порівнянні з

такою до лікування різко зменшується, мітози мають спотворений характер.

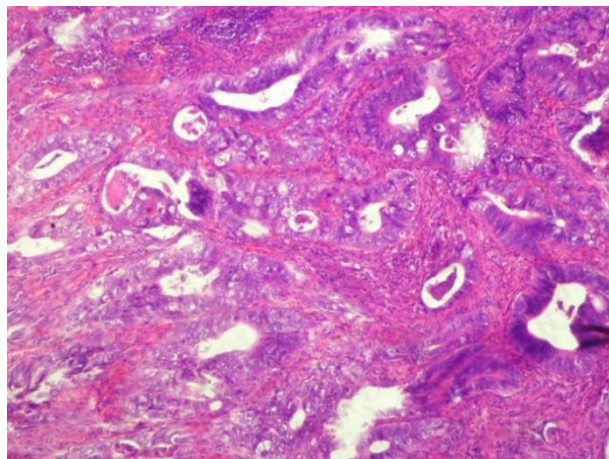


Рис. 2. Зображено різку дистрофію пухлинної клітини. х100

В інших випадках у тканинних препаратах хворих із групи доопераційної хіміопроменевої терапії відзначали некроз клітин у ракових комплексах із накопиченням клітинного детриту в їхньому просвіті. Таким чином, збільшувався розмір клітин (рис. 3).

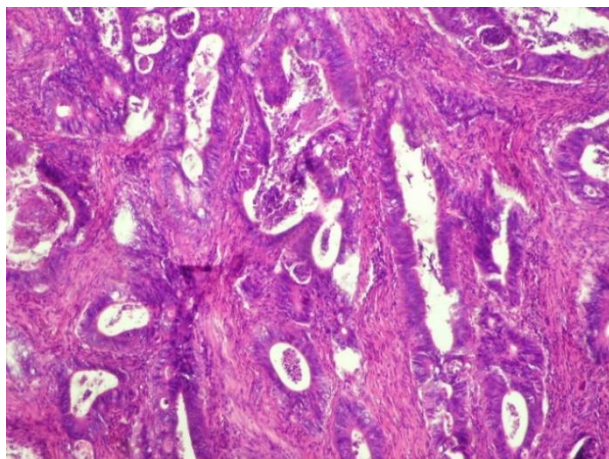


Рис. 3. Ділянки некрозу та накопичення клітинного детриту в просвіті залоз. х 100.

Наступним етапом загибелі пухлинної паренхіми постає розрив ракових комплексів із випадінням клітинного детриту в строму з перифокальним запаленням і мікроабсцедуванням (рис. 4). У більшості клітин впадали у вічі вогнищеві ділянки некрозу пухлинної тканини, розмір яких коливається від 20% до 90% площі новоутворення. Пухлинна тканина представлена накопиченням клітин, котрі нагадують тіні (рис.5).

У частині випадків комплекси пухлинних клітин на тлі різких дистрофічних змін і некробіозу були оточені клітинними лімфогістіоцитарними інфільтраціями, частково з домішкою плазматичних клітин (рис.6).

В інфільтратах помічені гігантські багатоядерні клітини за типом чужорідних тіл (рис. 7). Це свідчить про те, що за процесом альтерації послідовно відбувається процес фагоцитозу загиблих пухлинних клітин макрофагами. В стромі пухлин виражені

розлади кровотоку на кшталт повнокрів'я, парезу судин і явищ стазу.

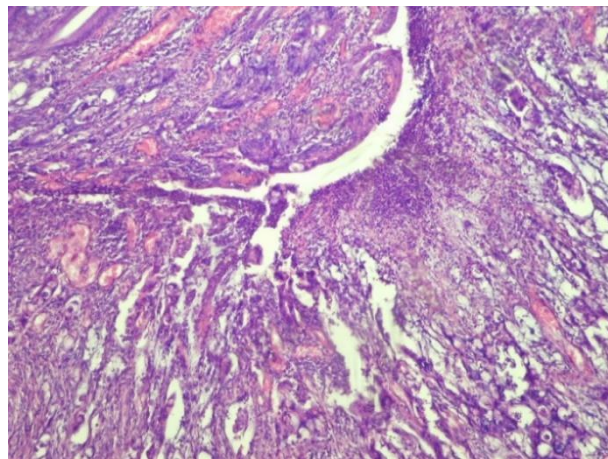


Рис. 4 Ділянки некрозу з мікроабсцедуванням. X 100.

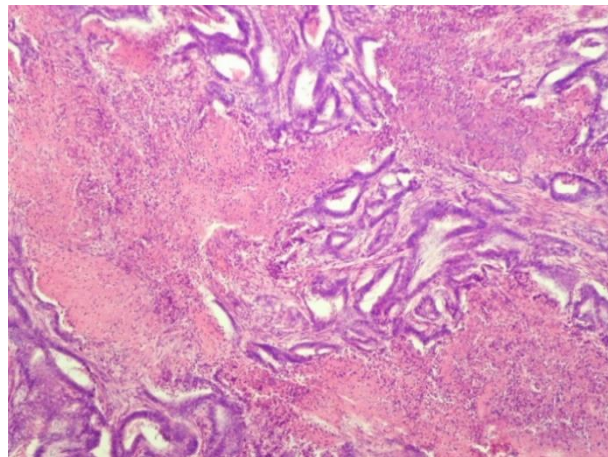


Рис. 5 Некроз 50 % пухлини. х 500.

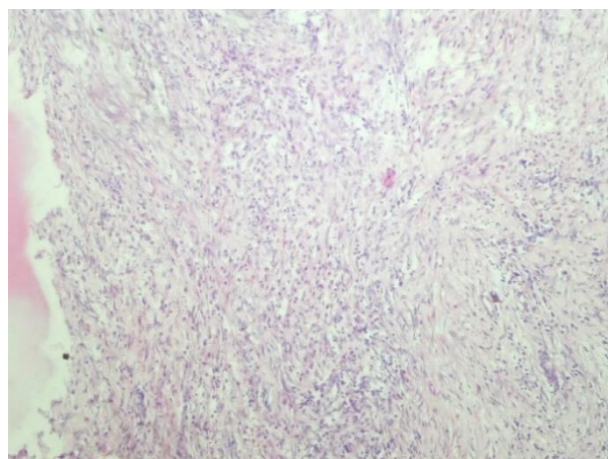


Рис. 6 Плазматичні клітини в інфільтраті. х 500.

Відзначали питому вагу судин, які знаходилися в стані фібриноідного некрозу стінки. Внаслідок цього строма змінюється та стає набряклою та розволкненою. Це призводило до клітинної дифузної інфільтрації строми. Але в частці випадків навколо патологічно змінених і загиблих пухлинних комплексів чітко помітне розростання грануляційної тканини.

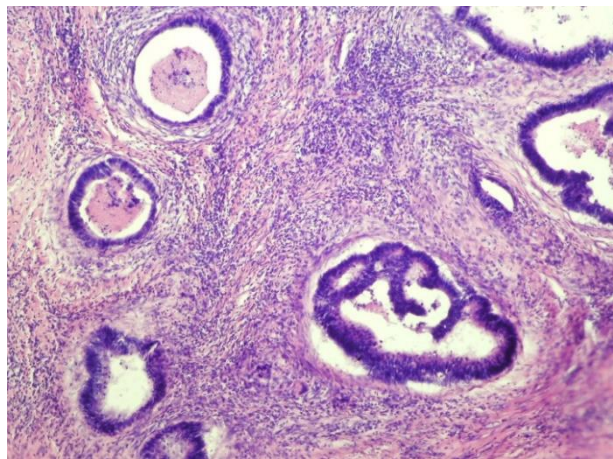


Рис.7. Розростання строми у вигляді кілець навколоклітинних комплексів раку, запалення в стромі з наявністю гігантських клітин інорідних тіл. X 500.

Впадали у вічі початкові фіброзні зміни строми, таким чином, пояснюється формування кільцеподібних завихрень колагенових волокон навколо комплексів пухлинних клітин. У частині досліджуваних випадків лікувального патоморфозу помітне відкладання мікрокальцинатів на місці комплексів злоякісної пухлини, які загинули.

Зіставлення морфологічних проявів лікувального патоморфозу з клінічними даними показало, що ступінь їхньої вираженості співпадав із об'єктивно реєстрованим клінічним ефектом, тобто за морфологічними ознаками постало можливим судити про чутливість пухлини до передопераційного хіміопроменевого лікування. Схема доопераційного лікування, яку ми досліджували, охоплювала компонент крупнофракційного опромінення з наступним швидким (на 6-ий день) видаленням пухлини. Тому променевий патоморфоз оцінювали на клітинному рівні. В досліджуваному патологічному матеріалі спостерігали такі прояви, як дистрофію та поліморфізм клітин, зниження мітотичної активності. Ці метаморфози наявні також на тканинному рівні, оскільки за цей час чіткіше помітні зміни будови пухлини.

Таким чином, ми помітили значні дистрофічні, некробіотичні та некротичні зміни пухлинної паренхіми під дією передопераційної хіміопроменевої терапії, що свідчить про зниження пухлинної маси. Крім цього, описані розлади кровообігу передбачають сповільнення кровообігу, що, ймовірно, призводить до більшої абластичності оперативного втручання.

Висновки.

1. Обов'язкове морфологічне дослідження злоякісних пухлин ободової кишки дозволило узагальнити отримані результати аналізу їх лікувального патоморфозу за структурними ознаками девіталізації пухлинних клітин наявності, й зокрема, патологічних мітозів для визначення ефективності неoad'ювантних (передопераційних) методів терапії хворих на місцево поширений рак ободової кишки.
2. При неoad'ювантному лікуванні хворих на місцево поширений рак ободової кишки шляхом доведення введення 5-фторурацилу призводить до

множинних парціальних некрозів пухлини, а завдяки дистанційному γ -опроміненню – до субтотальних і тотальних незворотніх змін пухлини, що дозволяє забезпечити абластичність радикального оперативного втручання.

References.

1. Fedorenko ZP, Gulak LO, Mykhailovych YuY, Horokh EL, Ryzhov AYU, Sumkina OV, Kutsenko LB. Cancer in Ukraine, 2018–2019. Morbidity, mortality, performance indicators of the oncology service. In: Kolesnik OO., editor. Bulletin of the National Chancery Register of Ukraine. Kyiv; 2020; 21:101. http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_21/index.htm
2. Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, Sabbaga J, Ribeiro U, Silva e Sousa AH, et al. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. *Ann Surg* 2004;240:711-7; discussion 717-718.
3. O'Connell MJ, Colangelo LH, Beart RW, Petrelli NJ, Allegra CJ, Sharif S, et al. Capecitabine and oxaliplatin in the preoperative multimodality treatment of rectal cancer: surgical end points from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project trial R-04. *J Clin Oncol*. 2014 Jun 20;32(18):1927-34. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.53.7753>
4. Hofheinz RD, Wenz F, Post S, Matzdorff A, Laechelt S, Hartmann JT, et al. Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012 Jun;13(6):579-88. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70116-X
5. Grothey A, Sobrero AF, Shields AF, Yoshino T, Paul J, Taieb J, et al. Duration of Adjuvant Chemotherapy for Stage III Colon Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Mar 29;378(13):1177-88. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1713709>
6. Iveson T, Sobrero AF, Yoshino T, Sougklakos I, Ou F-S, Meyers JP, et al. Prospective pooled analysis of four randomized trials investigating duration of adjuvant (adj) oxaliplatin-based therapy (3 vs 6 months {m}) for patients (pts) with high-risk stage II colorectal cancer (CC). *J Clin Oncol*. 2019;37(15):3501. DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.3501
7. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York, NY: Springer 2017;1032. DOI: <https://doi.org/10.1007/978-3-319-40618-3>
8. Jiang W, Feng MY, Dong XY, Dong SM, Zheng JX, Liu XM, et al. Risk factor analysis on anastomotic leakage after laparoscopic surgery in rectal cancer patient with neoadjuvant therapy and establishment of a nomogram prediction model. 2019;22(8):748-54.

UDC 616.351-006-022-089

**RESULTS OF THE STUDY OF THERAPEUTIC
PATHOMORPHOSIS OF MALIGNANT
EPITHELIAL TUMORS IN PATIENTS WITH LO-
CALLY ADVANCED RESECTABLE COLON
TUMORS UNDER PREOPERATIVE
CHEMORADIATION INDUCTION**T. I. Teren^{1,2}, Yu. D. Partykevych^{1,2}, R. A. Hrytsyk¹

¹*Ivano-Frankivsk National Medical University,
Department of Oncology, Ivano-Frankivsk, Ukraine*
²*Municipal Non-Profit Enterprise "Prykarpattya Clinical
Oncology Center of the Ivano-Frankivsk Regional
Council"*

ORCID ID: 0009-0008-5659-422X,

e-mail: teren@ifnmu.edu.ua

ORCID ID: 0000-0003-1166-5940,

e-mail: yura.doc.mymail@gmail.com

ORCID ID: 0000-0003-3592-2606,

e-mail: grytsyk95@gmail.com

Abstract. The assessment of therapeutic pathomorphosis is a significant indicator for determining the effectiveness of preoperative treatment and improving the resectability of solid epithelial tumors localized in the colon. The study aimed to evaluate the efficacy of intravenous 5-fluorouracil administration combined with concurrent large-fraction irradiation of the tumor in a neoadjuvant regimen for patients with resectable colon cancer. Trusting the results of therapeutic pathomorphosis assessment, which is a reliable criterion for determining the effectiveness of chemoradiotherapy, certain conclusions can be drawn about the appropriateness of this combination of therapeutic methods. The use of a chemoradiotherapy component in the preoperative stage has specific impacts on the structure of the tumor site, causing multiple partial necroses in the tumor, as well as irreversible changes, facilitating ablative surgical intervention, reducing the risk of local recurrence, and improving the resectability of the tumor process.

Objective. To study the characteristics of therapeutic pathomorphosis induced by neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with locally advanced colon cancer based at the Municipal Non-Profit Enterprise "Ivano-Frankivsk Regional Clinical Oncology Center".

Materials and Methods. The observation group consisted of 90 patients with locally advanced colon cancer (LACC). Examination and basic treatment were conducted according to the Protocol for Providing Medical Care to Patients with LACC, approved by the Ministry of Health of Ukraine. Depending on the sequence of therapeutic methods, all patients were divided into the following groups: Group I included patients with locally advanced LACC who received a course of neoadjuvant chemoradiotherapy (NeoCRT) followed by surgical treatment (ST) and adjuvant chemotherapy (ACT) as indicated – 43 patients; Group II included patients with locally advanced LACC who underwent surgical treatment and ACT as indicated – 47 patients.

Results. The comparison of morphological manifestations of therapeutic pathomorphosis with clinical data showed that the degree of their expression matched the objectively registered clinical effect, i.e., it was possible to judge the tumor's sensitivity to preoperative chemoradiotherapy based on morphological features.

Thus, we noted significant dystrophic, necrobiotic, and necrotic changes in the tumor parenchyma under the influence of preoperative chemoradiation therapy, which indicates a decrease in tumor mass. In addition, the described disorders of blood circulation involve a slowdown in blood circulation, which probably leads to greater ablasticity of surgical intervention.

Conclusions. Mandatory morphological examination of malignant colon tumors allowed summarizing the results of the analysis of their therapeutic pathomorphosis based on structural signs of tumor cell devitalization, including the presence of pathological mitoses, to determine the effectiveness of neoadjuvant (preoperative) methods of therapy for patients with locally advanced colon cancer. Neoadjuvant treatment of patients with locally advanced colon cancer by intravenous administration of 5-fluorouracil leads to multiple partial necroses of the tumor, and remote γ -irradiation results in subtotal and total irreversible changes in the tumor, ensuring ablative radical surgical intervention.

Keywords: colon cancer, neoadjuvant chemoradiotherapy, therapeutic pathomorphosis, adenocarcinoma, neoadjuvant chemotherapy, adjuvant chemotherapy, histological examination, 5-fluorouracil.

Стаття надійшла в редакцію 24.05.2024 р.

Стаття прийнята до друку 20.06.2024 р.

DOI: 10.21802/artm.2024.2.30.107
УДК 616-089+616-006.6+618.146**ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РАК ШИЙКИ МАТКИ ІВ-ІІА СТАДІЙ**В.В. Тимофіїв¹, А.Є. Крижанівська^{1,2}¹Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра онкології,
м. Івано-Франківськ, Україна²Комунальне некомерційне підприємство «Прикарпатський клінічний онкологічний центр
Івано-Франківської обласної ради»
ORCID ID: 0000-0002-7660-0251, e-mail: vikatytof@gmail.com
ORCID ID: 0000-0001-7720-7374, e-mail: anna.nivska@gmail.com

Резюме. Рак шийки матки (РШМ)—продовжує займати провідне місце серед гінекологічних онкологічних захворювань у світі. Щороку у світі рак шийки матки виявляють більше ніж у 600 тисяч жінок та близько 320 тисяч помирає. В Україні хворобу щорічно виявляють у 3500 жінок, з яких 1500 помирають.

Мета. Проаналізувати результати хірургічного лікування хворих на РШМ ІВ-ІІА стадій.

Матеріали та методи. У цьому дослідженні проаналізовано 87 пацієток, хворих на рак шийки матки, яким було проведено першим етапом хірургічне лікування або неoad'ювантна хіміотерапія, а потім хірургічне лікування в КНП «ПКОЦ ІФ ОР». Група 1 – перший етап – хірургічне лікування; група 2 – перший етап неoad'ювантна хіміотерапія з наступним хірургічним лікуванням.

Результати. Середній вік пацієнтів в групі де першим етапом проводилося хірургічне лікування складав 46,6 років, в групі де першим етапом проводилася неoad'ювантна хіміотерапія (НАХТ) - 45,6 роки. Діагноз РШМ був верифікований гістологічно на підставі проведеної біопсії первинної пухлини.

Оскільки головним принципом визначення ефективності застосування методик неoad'ювантно ХТ при мікроскопічному дослідженні раку шийки матки є наявність структурних незворотніх змін пухлини або наявність залишкового пухлинного компоненту, оскільки визначення часткового вмісту резидуальної пухлинної паренхіми дозволяє більш точно визначати не тільки ступінь безпосереднього антибластомного впливу на пухлину, а і прогнозувати подальший перебіг захворювання.

Лікувальний патоморфоз в пацієток після неoad'ювантно хіміотерапії I ступеня відмічався в 6,89%, II ступеня в 44,82%, III ступеня в 34,48%, IV ступеня в 13,79%. Так, у хворих досліджуваної групи виявлено значний лікувальний патоморфоз, що свідчить про високу чутливість пухлин до НАХТ.

Висновки. Неoad'ювантна хіміотерапія у хворих на РШМ ІВ-ІІА стадії має безумовні переваги перед променевою терапією тільки за умови виконання у подальшому радикального хірургічного втручання, оскільки зменшує розміри первинної пухлини і сприяє зменшенню віддалених метастазів, але необхідно в подальшому вивчати її ефективність.

Ключові слова: рак шийки матки, хіміотерапія, гістеректомія, місцево-поширений рак, хірургічне лікування, плоскоклітинний рак, аденокарцинома.

Вступ. Злоякісні новоутворення шийки матки є серйозною проблемою сьогодення. Рак шийки матки (РШМ) продовжує займати провідне місце серед гінекологічних онкологічних захворювань у світі. Згідно з даними World Health Organization, він займає 14-е місце серед усіх онкологічних захворювань і є 4-м за поширеністю раком серед жінок у всьому світі. Щороку у світі рак шийки матки виявляють більше ніж у 600 тисяч жінок та близько 320 тисяч помирає. В Україні хворобу щорічно виявляють у 3500 жінок, з яких 1500 помирають (серед них 500 працездатного віку) [1]. РШМ є основною причиною смерті серед жінок репродуктивного віку. За даними Національного канцер-реєстру в Україні в 2022 році РШМ було діагностовано в I стадії – 31,0%, в II стадії – 28,3% [2].

Рання діагностика інвазивного РШМ забезпечує найкращі віддалені результати [1]. Хоча існує ефективний скринінг на рак шийки матки, він продовжує залишатися проблемою охорони здоров'я в країнах, що розвиваються [4]. Для підвищення виживаності були розроблені різні стратегії неoad'ювантно

хіміотерапії. Майже всі дослідження, які аналізували неoad'ювантну хіміотерапію та хірургічне втручання, продемонстрували покращення результату 5-ти річної виживаності [3].

Одночасна хіміотерапія та променева терапія на основі цисплатину плюс брахітерапія є стандартним лікуванням місцево-поширеного раку шийки матки. Неoad'ювантна хіміотерапія на основі платини (НАХТ) із подальшою радикальною гістеректомією була запропонована як альтернативний підхід, особливо для пацієнтів зі стадією захворювання ІВ2-ІІА.

Лікування місцево-поширеного раку шийки матки зазнало серйозних змін 2 десятиліття тому, коли супутня хіміотерапія (з цисплатиною окремо або в комбінації) разом із певною променевою терапією (зовнішня + брахітерапія) виявилася кращою порівняно з лише променевою терапією в серії рандомізованих досліджень [6]. Відтоді хіміопротерапія є стандартним підходом до лікування; це призвело до 5-річної загальної виживаності (ЗВ) 66% і безрецидивного виживання (БВ) 58%. Приблизно в 30-

40% пацієнтів з місцево-поширеним раком шийки матки лікування продовжує бути неефективним. Крім того, деякі пацієнти відчувають ранні та пізні побічні ефекти лікування, що негативно впливає на якість життя. Для подальшого покращення результату досліджували використання щотижня паклітакселу та карбоплатину протягом 4–6 тижнів, як хіміотерапії у пацієнтів високого ризику. Для пацієнтів із ранньою стадією захворювання (IA2-IIA) короткий курс хіміотерапії перед операцією пов'язаний із покращенням результату у багатьох дослідженнях [7].

Хірургічне лікування є основою лікування, спрямованого на видалення пухлини єдиним конгломератом, оскільки відсутність залишкових захворювань є ключовим чинником для прогнозу та виживання.

Проведення неoad'ювантної хіміотерапії має певні переваги:

- вплив цитостатиків на первинну пухлину дозволяє зменшити розміри пухлини;
- впливає на лімфогенні мікрометастази;
- дозволяє перевести неоперабельні випадки РШМ в операбельний стан.

В даний час розміри пухлини, інвазія в прилеглі органи, втягнення в процес параметрального простору, ураження регіонарних лімфовузлів оцінюють за допомогою різних методів візуалізації, зазвичай за допомогою комп'ютерної томографії (КТ) і магнітно-резонансної томографії (МРТ) [3,5].

Обґрунтування дослідження. В основу дослідження покладено клінічні спостереження за 87 пацієнтками, хворими на РШМ ІВ-IIA стадії в Івано-Франківській області.

Мета. Проаналізувати результати хірургічного лікування хворих на РШМ ІВ-IIA стадій.

Матеріали і методи. У цьому дослідженні аналізувалися пацієнтки, хворі на рак шийки матки, які проходили лікування в КНП «ПКОЦ ІФ ОР» за 2018 – 2024 роки. Група 1 – перший етап – хірургічне лікування; група 2 – перший етап неoad'ювантна хіміотерапія з наступним хірургічним лікуванням.

Ми проаналізували дані спостереження за 87 пацієнтками на рак шийки матки ІВ-IIA стадій. У всіх пацієнток діагностовано РШМ ІВ-IIA стадій, що було

підтверджено морфологічним методом. Дані про стадію FIGO, гістологію, характеристики пацієнта, хірургічне втручання та хірургічні ускладнення були зібрані з медичної документації. У всіх операціях брав участь сертифікований онкохірург-гінеколог. Хірургічне лікування проводилося з метою виконання розширеної екстирпації матки з/без додатків з лімфодисекцією.

Обов'язковою частиною обстеження була комп'ютерна томографія черевної порожнини, тазу та грудної клітки та магнітно-резонансна томографія малого тазу з контрастуванням [5].

Неoad'ювантна хіміотерапія базувалася на проведенні 3 циклів, кожних 21 день за схемою паклітаксел 175 мг/м² та препарати платини цисплатин 75 мг/м² [4]. Пацієнти для проведення неoad'ювантної хіміотерапії (НАХТ) були відібрані на основі віку, маси тіла, гістологічного типу пухлини, розміру пухлини або інших факторів, що вказують на інвазію параметрію [4].

Результати. У дослідженні взяли участь 87 пацієнток, яким було проведено першим етапом хірургічне лікування, або неoad'ювантна хіміотерапія, а потім хірургічне лікування з 2018 року по 2024 роки в КНП «ПКОЦ ІФ ОР». У всіх пацієнток хірургічне лікування проводилося відкритим доступом за методом Пфаненштіля.

До початку спеціального лікування пацієнтки були обстежені у повному обсязі з урахуванням існуючих стандартів обстеження й лікування онкологічних хворих (фізикальне дослідження, ректовагінальний огляд, обов'язкове цитологічне та патгістологічне дослідження, комп'ютерна томографія органів грудної клітки, органів черевної порожнини і малого тазу, магнітно-резонансна томографія органів малого тазу, визначення за наявності плоскоклітинного раку рівня маркера SCC, цистоскопія, ректороманоскопія).

В таблиці 1 до групи 1 входить 58 пацієнток, до групи 2 - 29 пацієнток. Середній вік в групі 1 - 46,6 роки, в групі 2 складав 45,6 років. Діагноз РШМ був верифікований гістологічно на підставі проведеної біопсії первинної пухлини. Більшість пацієнтів мали плоскоклітинний рак.

Таблиця 1

Характеристика пацієнтів

	Група 1 (n=58)	Група 2 (n=29)
Вік: роки	46,6 ±2,5	45,6±3,3
FIGO стадія		
IB1	28 (48,27%)	0
IB2	15 (25,86%)	5 (17,24%)
IB3	7 (12,06%)	4 (13,79%)
IIA	8 (13,79%)	20 (68,96%)
Гістологія		
Плоскоклітинний рак	41 (70,6%)	25 (86,2%)
Аденокарцинома	17 (29,4%)	4 (13,8%)
SCC (U/mL)	1,91	2,73
Індекс маси тіла (ІМТ)	28,21	29,52

Згідно класифікації FIGO в групі 1 пацієнтів з стадією IB1 склало 28, з стадією IB2 – 15 пацієнок, з стадією IB3 – 7 пацієнок, а з стадією ІА – 8. Відповідно в групі 2 при IB1 стадії не було пацієнтів, при IB2 – 5 пацієнок, при IB3 – 4 пацієнтки, а при ІА стадії – 20 пацієнок.

Середнє значення SCC в групі 1 склав в 0,69 раза нижче, ніж в групі 2.

Середнє значення індексу маси тіла в першій групі, де першим етапом виконувалося хірургічне лікування - 28,21, відповідно в групі де проводили неoad'ювантну хіміотерапію - 29,52. Тобто в обидвох групах пацієнтки мали надлишкову вагу.

Таблиця 2

Результати хірургічного лікування

	Група 1	Група 2
Тривалість операції (хв)	154,7±10,3	173,6±11,8
Об'єм крововтрати (мл)	146,7±13,3	158,6±11,5
Ускладнення		
Інтраопераційні ускладнення	2 (6,45%)	2 (6,89%)
Післяопераційні ускладнення	13 (41,93%)	4 (13,79%)
Метастази в л/в	6 (19,35%)	5 (17,24%)
LVSI	10 (32,25%)	18 (62,06%)

Тривалість операції і крововтрата збільшувалися в групі 2. Тривалість операції була в 1,12 раза більшою для групи з НАХТ, ніж для групи з первинним хірургічним лікуванням. Об'єм крововтрати був в 1,08 раза вище для групи 2, ніж для першої групи. Інтраопераційні ускладнення в обох групах - кровотечі. Але післяопераційних ускладнень в групі 1 в 3,25 рази більше, ніж в групі 2, більшу частину з яких займали лімфокисти з послідуочим дренаванням, тобто в 11 жінок, в 1 пацієнтки загострення хронічного пієлонефриту, в 1 пацієнтки післяопераційний неврит обтураторного нерва справа, в групі 2 3 пацієнтки з лімфокистами та 1 пацієнтка з післяопераційною кровотечею. В групі 1 в 6 пацієнок виявлено в післяопераційному матеріалі метастази в регіонних лімфатичних вузлах, в групі 2 – в 5 пацієнок.

Оскільки головним принципом визначення ефективності застосування методик неoad'ювантної хіміотерапії при мікроскопічному дослідженні раку шийки матки є наявність структурних незворотніх змін пухлини або наявність залишкового, структурно-збереженого пухлинного компоненту, то для об'єктивізації результатів оцінки лікувального патоморфозу раку шийки матки виконана морфологія

останнього, оскільки визначення часткового вмісту резидуальної пухлинної паренхіми дозволяє більш точно визначати не тільки ступінь безпосереднього антибластомного впливу на пухлину, а і прогнозувати подальший перебіг захворювання.

Підсумовуючи результати проведеного морфологічного дослідження при неoad'ювантному впливі хіміотерапії, слід очікувати зменшення післяопераційної частоти метастазування внаслідок суттєвої втрати пухлинної паренхіми на етапі передопераційного протипухлинного лікування. Ступінь лікувального патоморфозу залежно від методики НАХТ наведено в табл. 3.

Так, у хворих досліджуваної групи виявлено значний лікувальний патоморфоз, що свідчить про високу чутливість пухлин до НАХТ.

Макроскопічно як в групі 1, так і в групі 2 найчастіші форми росту пухлин – екзофітна 68,96 % і 72,41 % відповідно (таб.4). Ендофітний ріст пухлини зустрічається в 29,31% та 24,13%.

Враховуючи те що середній вік пацієнок в групі 1 – 46,6 років, в групі 2 – 45,6 років, тому поставало питання про гістеректомію без додатків.

Таблиця 3

Лікувальний патоморфоз РШМ

Ступінь лікувального патоморфозу	НАХТ, в/в ПХТ	
	Абс.число	%
I ступінь	2	6,89
II ступінь	13	44,82
III ступінь	10	34,48
IV ступінь	4	13,79
Усього	29	100,0

Таблиця 4

Макроскопічні форми пухлин

Вид пухлини	Група 1	Група 2
Екзофітна	40 (68,96%)	21 (72,41%)
Ендофітна	17 (29,31%)	7 (24,13%)
Змішана	1 (1,72%)	1 (3,44%)
Усього	58	29

Таблиця 5

Транспозиція яєчників під час хірургічного втручання у хворих на РШМ

	Група 1	Група 2
З додатками	41 (70,68%)	23 (79,31%)
Без додатків	17 (29,32%)	6 (20,68%)
Усього	58	29

В таблиці 5 показано – з 58 пацієток групи 1, без додатків проведено гістеректомію 17 пацієткам, в групі 2 – 6 пацієткам.

Усім пацієткам, де проведено гістеректомію без додатків, було виконано транспозицію яєчників з встановленням кліпси для мітки де знаходяться додатки.

Вік >35 років, розмір пухлини, стадія IB1-IB3, відсутність метастазів у лімфатичних вузлах, плоскоклітинна гістологія, об'єктивна клінічна відповідь та оптимальна патологічна відповідь представляли сприятливі прогностичні змінні для загальної виживаності пацієнтів, яких лікували за допомогою цього хіміохірургічного підходу. В обох групах, на момент дослідження, всі пацієтки живі.

В групі, де першим етапом виконувалося хірургічне лікування в післяопераційному періоді призначали дистанційну променевою терапію в IB-ІІА стадіях. А в групі, де першим етапом проводилася неoad'ювантна хіміотерапія післяопераційну дистанційну променевою терапію призначали пацієткам залежно від лікувального патоморфозу, тобто при патоморфозі I-II при стадії IB3-ІІА.

За рекомендаціями NCCN, ESMO та ESGO пацієткам зі стадіями IB1-ІІА1 в післяопераційному періоді рекомендовано ад'ювантна хіміопроменевою терапія та брахітерапія. Але якщо в післяопераційному матеріалі життєздатних пухлинних клітин у складі інфільтратів не виявлено, то можна рекомендувати пацієткам – спостереження.

Висновки. Неoad'ювантна хіміотерапія у хворих на РШМ IB-ІІА стадії має безумовні переваги перед променевою терапією тільки за умови виконання у подальшому радикального хірургічного втручання, оскільки зменшує розміри первинної пухлини і сприяє зменшенню віддалених метастазів, але необхідно в подальшому вивчати її ефективність.

Перспективи подальших досліджень. Перспективи полягають у створенні єдиного алгоритму для лікування пацієток на рак шийки матки IB-ІІА стадій.

References.

1. Bedell SL, Goldstein LS, Goldstein AR, Goldstein AT. Cervical Cancer Screening: Past, Present, and Future. *Sex Med Rev.* 2020 Jan; 8(1):28-37. <https://doi.org/10.1016/j.sxmr.2019.09.005>
2. Fedorenko ZP, Gulak LO, Mykhailovych YuY, Horokh EL, Ryzhov AYU, Sumkina OV, et al. Cancer in Ukraine, 2020-2021. Morbidity, mortality, performance indicators of the oncology service. In: Kolesnik OO., editor. *Bulletin of the National Chancery Register of Ukraine.* Kyiv; 2022; 21:101. http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_21/index.htm

3. Yi D, Kong L, Zhao Y. Contrast-Enhancing Snapshot Narrow-Band Imaging Method for Real-Time Computer-Aided Cervical Cancer Screening. *J Digit Imaging.* 2020 Feb; 33(1):211-20. <https://doi.org/10.1007/s10278-019-00215-1>
4. Holovko HS, Yarotsky MYe, Bakay OA, Yarotska IV, Lyhyrda NF. Promeneva diahnozyka dlya otsinky lokalnoho poshyrennya pukhlyny u khvorykh na rak shyyky matky. *Klinichna onkologiya,* 2019; 10(1-2):37-8.
5. Ramirez PT, Frumovitz M, Pareja R, Lopez A, Vieira M, Ribeiro R, et al. Minimally Invasive versus Abdominal Radical Hysterectomy for Cervical Cancer. *N Engl J Med.* 2018 Nov 15;379(20):1895-904. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1806395>
6. Bogani G, Di Donato V, Scambia G, Raspagliesi F, Chiantera V, Sozzi G, et al. Radical Hysterectomy for Early Stage Cervical Cancer. *Int J Environ Res Public Health.* 2022 Sep 15;19(18):11641. <https://doi.org/10.3390/ijerph191811641>
7. Candelaria M., Chanona-Vilchis J., Cetina L. et al. (2006) Prognostic significance of pathological response after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiation for locally advanced cervical carcinoma. *International Seminars in Surgical Oncology,* 3: 3.

UDC 616-089+616-006.6+618.146

SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH STAGE IB-ІІА CERVICAL CANCER

V.V. Tymofiiiv¹, A.E. Kryzhanivska^{1,2}¹Ivano-Frankivsk National Medical University, Department of Oncology, Ivano-Frankivsk, Ukraine²Non-profit Municipal Enterprise "Prykarpatian Clinical Oncology Center of the Ivano-Frankivsk Regional Council"

ORCID ID: 0000-0002-7660-0251,

e-mail: vikatyf@gmail.com

ORCID ID: 0000-0001-7720-7374,

e-mail: anna.nivska@gmail.com

Abstract. Today, malignant tumors of the cervix are an urgent problem in oncology. Cervical cancer (CC) continues to be a leading gynecological oncological disease worldwide. Each year, more than 600,000 women are diagnosed with cervical cancer globally, and approximately 320,000 die from it. In Ukraine, 3,500 women are diagnosed with the disease annually, with 1,500 fatalities.

Two-thirds of all cervical cancer cases occur in the 35-66 age group, with an average age at diagnosis of 46 years. The prognosis in developed countries such as the UK is excellent, with more than 60% of women surviving ten years after diagnosis. The 5-year overall survival rate for stage I, according to the International Federation of

Obstetrics and Gynecology (FIGO) classification, is 96% in Great Britain and 92% in the United States of America. On the other hand, 87% of all deaths caused by cervical cancer occur in developing countries.

According to the National Cancer Registry in Ukraine, in 2022, 31.0% of CC were diagnosed in stage I, and 28.3% in stage II [2].

Early diagnosis of invasive CC provides the best long-term results [1]. Although there is effective screening for cervical cancer, it continues to be a public health problem in developing countries [4]. Various neoadjuvant chemotherapy strategies have been developed to increase survival. Almost all studies that analyzed neoadjuvant chemotherapy and surgery showed an improvement in 5-year survival [3].

Surgical treatment is the basis of treatment aimed at removing the tumor by a single conglomerate, since the absence of residual diseases is a key factor for prognosis and survival. Several groups of researchers from around the world presented the results of the use of platinum-containing CT regimens as preoperative CT in patients with locally advanced cervical cancer in the IV1-IIA stage.

Objective. To analyze the results of surgical treatment of patients with stage IB-IIA cervical cancer.

Materials and Methods. This study analyzed 87 patients with cervical cancer who underwent either primary surgical treatment or neoadjuvant chemotherapy followed by surgical treatment at the "Prykarpatian Clinical Oncology Center of the Ivano-Frankivsk Regional

Council." Group 1 received primary surgical treatment; Group 2 received neoadjuvant chemotherapy followed by surgical treatment.

Results. Neoadjuvant chemotherapy consisted of 3 cycles every 21 days with a regimen of paclitaxel 175 mg/m² and cisplatin 75 mg/m². The average age of patients in the primary surgical treatment group was 46.6 years, while in the neoadjuvant chemotherapy group (NACT), it was 46.4 years. The diagnosis of cervical cancer was histologically verified based on biopsy of the primary tumor.

Since the main principle of determining the effectiveness of neoadjuvant chemotherapy in the microscopic examination of cervical cancer is the presence of structural irreversible changes in the tumor or residual tumor components, determining the partial content of residual tumor parenchyma allows for a more precise assessment of the immediate antineoplastic impact on the tumor and prediction of the disease's further progression.

Conclusions. Neoadjuvant chemotherapy in patients with stage IB-IIA CC has unconditional advantages over radiation therapy only if radical surgical intervention is performed in the future, as it reduces the size of the primary tumor and contributes to the reduction of distant metastases, but it is necessary to further study its effectiveness.

Keywords: cervical cancer, chemotherapy, hysterectomy, locally advanced cancer, surgical treatment, squamous cell cancer, adenocarcinoma.

Стаття надійшла в редакцію 07.06.2024 р.

Стаття прийнята до друку 20.06.2024 р.

DOI: 10.21802/artm.2024.2.30.112
УДК 616-007+616.34+613.952

СТРУКТУРА ВРОДЖЕНИХ ВАД РОЗВИТКУ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ У ДІТЕЙ НЕОНАТАЛЬНОГО ВІКУ

Н.В. Фокшанська, З.Р. Кочерга

*Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра пропедевтики педіатрії,
м. Івано-Франківськ, Україна
ORCID ID:0009-0005-6270-1763, e-mail: nina959555@gmail.com
ORCID ID:0000-0003-0964-8463, e-mail: zoryanakocherha@gmail.com*

Резюме. Діти із вродженими вадами розвитку шлунково-кишкового тракту, що потребують оперативного втручання, є найбільш чисельною серед груп з вадами розвитку новонароджених.

Мета дослідження. Проаналізувати структуру й частоту кожної з нозологій, що є вродженими вадами розвитку шлунково-кишкового тракту, та дослідити структуру смертності.

Матеріали і методи. Проведено аналіз 74 історій хвороб дітей неонатального віку із вродженими вадами розвитку шлунково-кишкового тракту, які перебували на стаціонарному лікуванні КНП «Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради» у 2019-2022 роках. Для кожної з нозологій було визначено частку доношених та передчасно народжених дітей, а також проаналізовано відсоток смертності. Під час виконання дослідження було використано методи порівняння та синтезу інформації, а також статистичний метод.

Результати дослідження. За чотирирічний період на стаціонарному лікуванні перебувало 74 дитини із вродженими вадами розвитку шлунково-кишкового тракту. Найбільше значення у структурі захворюваності мають кишкова непрохідність та пілоростеноз. Третьою найбільш поширеною патологією є некротизуючий ентероколіт, але для даного захворювання характерний високий рівень летальності. Інші захворювання мають суттєво менше значення у структурі захворювань, зокрема: атрезія стравоходу, атрезія ануса, хвороба Гіршпрунга, гастрошизис, діафрагмальна грижа.

Висновки. Найбільш частими вродженими вадами розвитку шлунково-кишкового тракту у дітей є кишкова непрохідність (36,49 %) та пілоростеноз (31,08 %), які були успішно прооперовані у 100% випадків. На третьому місці за частотою знаходиться некротизуючий ентероколіт (13,51 %), проте він знаходить на першому місці щодо смертності дітей (летальність - 40,00 %), що зумовлено септичними ускладненнями. Інші вроджені вади розвитку шлунково-кишкового тракту мали незначні показники (атрезія стравоходу - 6,76%, атрезія ануса - 5,41%, хвороба Гіршпрунга - 2,70%, гастрошизис - 2,70%, діафрагмальна грижа - 1,35%).

Ключові слова: вроджені вади розвитку, новонароджені діти, травна система, летальність, доношені діти, передчасно народжені діти, оперативне втручання, післяопераційний період, післяопераційні ускладнення.

Вступ. Станом на сьогоднішній день наша країна обтяжена тягарем як соціально-економічних, так і демографічних проблем, маючи один із найгірших у Європі показників якості життя та середній рівень загального індексу людського розвитку (2020) [1-2]. Здоров'я нації та життєздатність поколінь визначається насамперед здоров'ям дітей та матерів. «Цілі сталого розвитку ООН» на період 2016-2030 років акцентують особливу увагу на забезпеченні здорового способу життя та сприяння благополуччю населення будь-якої вікової категорії, Конвенція ООН про права дитини визнає право дітей на користування найбільш сучасними засобами лікування захворювань та найбільш досконалими послугами у системі охорони здоров'я, що можуть бути застосовані у певному конкретному випадку захворювання [3-5]. Якість здоров'я дитини значною мірою визначає її інтелект, а також подальший фізичний розвиток і працездатність, що в кінцевому підсумку впливає на гармонійний розвиток усього соціуму. Для кожного без винятку немовляти мають бути створені умови для виживання та реалізації потенціалу в майбутньому [6]. За 20 років існування України як незалежної держави кількість живонароджених зменшилася більше, ніж у два рази - з 631 тис. у 1991 році до 272 тис. у 2021 році. Серед загальної кількості живонароджених у 2021 році 5,68 % дітей

народились передчасно, а серед кількості мертвонароджених, передчасно народжені становлять більше половини випадків (67,10 %). Статистика свідчить про те, що захворюваність передчасно народжених дітей перевищує захворюваність доношених новонароджених більше, як у 5 разів [7].

Чисельною групою серед усіх ВВР немовлят, які потребують хірургічної корекції, станом на сьогодні залишаються діти з ВВР ШКТ, передньої черевної стінки та діафрагми. Завдяки досягненням дитячої хірургії більшість ВВР ШКТ успішно коригується в неонатальному періоді, але ефективність оперативного втручання залежить від ранньої діагностики, відповідної передопераційної підготовки та своєчасного транспортування немовлят у хірургічний стаціонар.

Обґрунтування дослідження. Зважаючи на несприятливу демографічну ситуацію в Україні, особливої уваги потребують вроджені вади розвитку та спадкові захворювання, які все ще залишаються на високому рівні, навіть при наявності негативної тенденції.

Патологія шлунково-кишкового тракту (ШКТ) займає значне місце у структурі летальності серед малюків, особливо серед новонароджених (35,5%), і залежить від терміну виявлення. У першу добу помирає 5,8% дітей, 19,7% – в ранній неонатальний період,

решта (до 10%) новонароджених помирає протягом місяця.

Під час реєстрації захворюваності новонароджених та аналізу її структури існують суттєві регіональні особливості, які обумовлені відсутністю уніфікованих стандартів діагностики та формулювання клінічних діагнозів.

Вищезгадані факти ускладнюють можливість побудови структурованої системи надання допомоги новонародженим та виділення ключових напрямків, що потребують розвитку, проте загальними завданнями є підвищення ефективності діагностики та обстеження новонароджених з ВВР і забезпечення подальшої уніфікації надання медичної допомоги новонародженим.

Проблема успішного лікування новонароджених є не лише питанням конкретного клінічного випадку, де необхідно зберегти життя дитини, але й питанням гарантування подальшої якості життя цієї дитини. Задля уникнення післяопераційних ускладнень та вчасного реагування у випадку їх виникнення, слід забезпечити відповідний неонатальний догляд та використання заходів своєчасного лікування і профілактики із залученням лабораторних та інструментальних методів дослідження.

В основу даної роботи покладено досвід лікування 74 клінічних випадків дітей з такими ВВР ШКТ як вроджена кишкова непрохідність, пілоростеноз, некротизуючий ентероколіт, атрезія стравоходу, атрезія ануса, хвороба Гіршпрунга, гастрошизис та діафрагмальна грижа.

Мета дослідження: проаналізувати структуру та частоту кожної з нозологій, що є вродженими вадами розвитку ШКТ, і дослідити структуру смертності.

Матеріали та методи дослідження. Проведено ретроспективне дослідження медичної документації 74 історій хвороб дітей неонатального віку із

вродженими вадами ШКТ, які перебували на стаціонарному лікуванні в КНП «Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради» у 2019-2022 роках. Дані отримано шляхом аналізу первинної медичної документації (карти стаціонарних хворих № 74). Для кожної з нозологій було визначено частку доношених та передчасно народжених дітей, а також проаналізовано відсоток смертності.

Під час проведення дослідження було використано такі методи аналізу: порівняння та синтез інформації, статистичний метод.

Результати дослідження. За чотирирічний період на стаціонарному лікуванні в обласній дитячій лікарні міста Івано-Франківськ перебувало 74 дитини з ВВР ШКТ, серед яких більшість новонароджених були доношеними - 40 новонароджених або 54,05 %, а частка передчасно народжених становила 45,95 % або 34 новонароджених (рис.1). У рамках нашого дослідження не прослідковується наявність зв'язку між терміном вагітності, на якому було народжено дитину, та наявністю ВВР ШКТ.

Розподіл аномалій ШКТ у досліджуваній групі за нозологіями представлений у табл.1 та на рис.2.

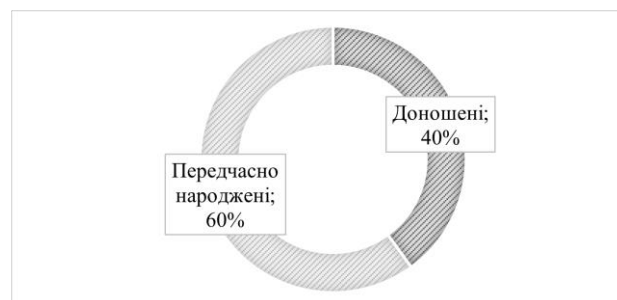


Рис.1. Частка доношених та передчасно народжених дітей з ВВР ШКТ.

Таблиця 1

Розподіл ВВР ШКТ за нозологіями

Патологія	Кількість новонароджених
Вроджена кишкова непрохідність	27
Пілоростеноз	23
Некротизуючий ентероколіт	10
Атрезія стравоходу	5
Атрезія ануса	4
Хвороба Гіршпрунга	2
Гастрошизис	2
Діафрагмальна грижа	1

Серед ВВР ШКТ перше місце за частотою у проведеному дослідженні посіла вроджена кишкова непрохідність (ВКН) – у 27 новонароджених, що становило 36,49 % дітей з ВВР ШКТ. Частка доношених дітей серед даної патології склала 40,74 %, частка передчасно народжених – 59,26 % (рис.3). В однієї дитини ВКН поєдналась з хворобою Гіршпрунга. Усі діти з ВКН були успішно прооперовані, причому

оперативне втручання більшості пацієнтів було проведено до третьої доби життя.

На другому місці за частотою виявлення є пілоростеноз, який діагностовано у 23 дітей, що склало 31,08 % дітей з ВВР ШКТ. Частка доношених новонароджених – 91,30 %, частка передчасно народжених – 8,70 % (рис.4). Усі діти з пілоростенозом були успішно прооперовані.

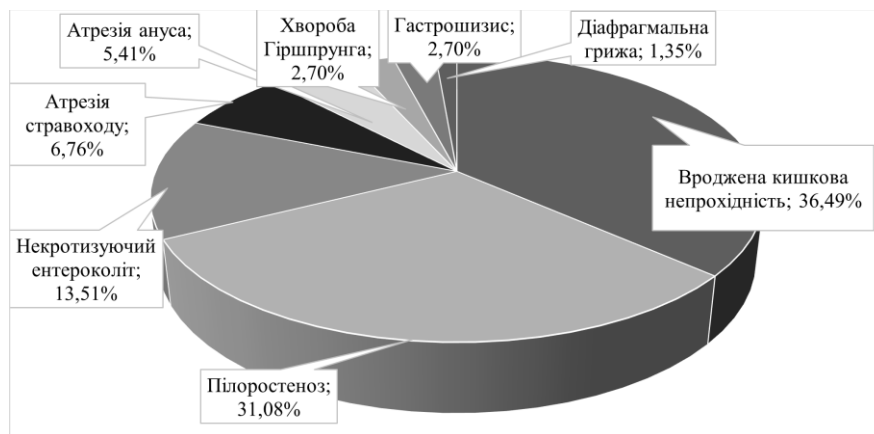


Рис.2. Розподіл ВВР ШКТ.

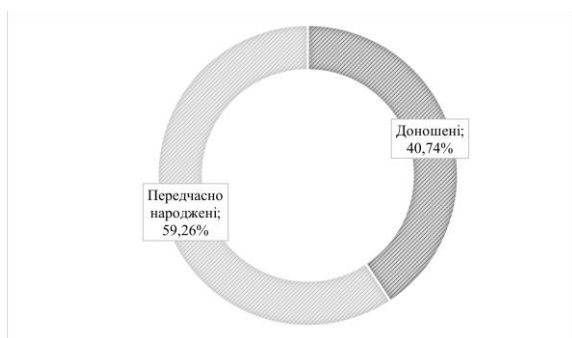


Рис.3. Частка передчасно народжених дітей серед новонароджених з ВКН.

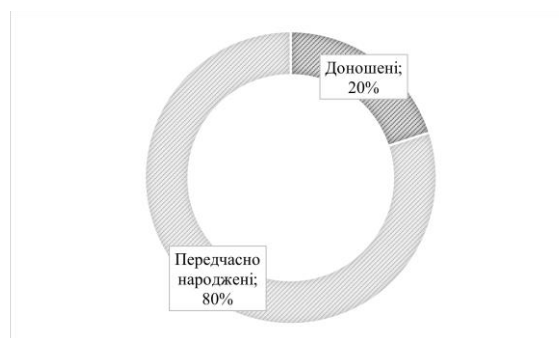


Рис.5. Частка передчасно народжених дітей серед новонароджених з НЕК.

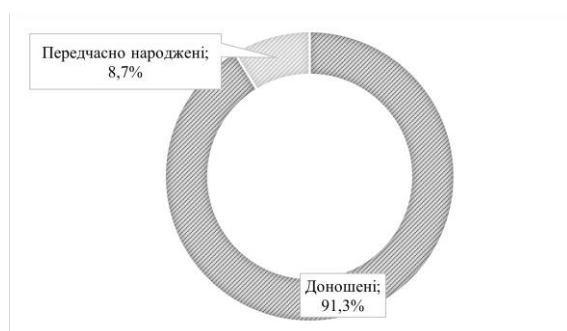


Рис.4. Частка передчасно народжених дітей серед новонароджених з пілоростенозом.

Некротизуючий ентероколіт новонароджених є поширеним і важким захворюванням, яке характеризується запаленням та некрозами кишківника і становить загрозу для дітей < 32 тижні гестації. За даними Canadian Neonatal Network у популяційній когорті новонароджених, народжених в терміні гестації ≤ 33 тижні, частота НЕК складала 5,1 %. У ВІТН ОДКЛ третє місце серед найбільш поширених патологій ШКТ у новонароджених у групі належить некротизуючому ентероколіту (НЕК), який було виявлено у 10 новонароджених (13,51 %), з яких переважна більшість дітей були передчасно народженими (80,00 % або 8 дітей) і лише 2 дітей (20,00 %) – доношеними (рис.5).

Варто відзначити, що 4 передчасно народжені дитини з діагнозом НЕК померли, що свідчить про високий рівень летальності в післяопераційному періоді (40,00 %), що узгоджується з даними американських академічних центрів, де летальність становила 15-63%. Високий рівень летальності напряму пов'язаний із септичними ускладненнями, що виникали в дітей у післяопераційному періоді. У однієї дитини з летальним випадком НЕК був поєднаний з хворобою Гіршпрунга.

Атрезія стравоходу за період 2019-2022 рр. була діагностована та прооперована у п'яти дітей, що склало 6,76 %, і в усіх випадках оперативне втручання було успішним. Переважна більшість дітей були передчасно народженими (3 дітей або 60,00%) і двоє дітей (40,00 %) були доношеними (рис.6).

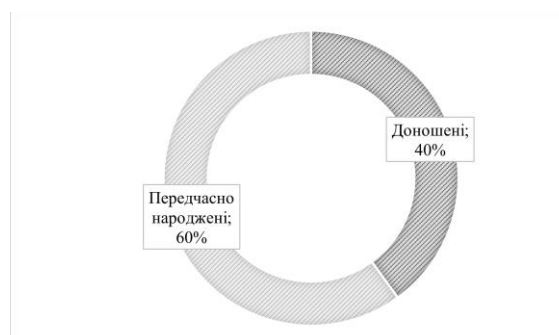


Рис. 6. Частка передчасно народжених дітей серед новонароджених з атрезією стравоходу.

Атрезія ануса здебільшого поєднувалась з аномаліями інших органів та систем. Всього за проаналізований період дану патологію було діагностовано

та прооперовано у чотирьох дітей, що склало 5,41 % від усіх ВВР ШКТ. У двох дітей атрезія ануса поєднувалась з множинними вадами розвитку, зокрема, у однієї дитини – з вадою сечостатевої системи, а в іншій – з вадою серцево-судинної системи, що спричинило летальний випадок. Рівень летальності становить 25,00 %. Для даної нозології частки передчасно народжених та доношених є рівними.

Хвороба Гіршпрунга була виявлена у двох дітей (2,70 %), одна з яких була передчасно народжена. У цих двох дітей хвороба Гіршпрунга поєдналась з іншими вадами ШКТ, зокрема, в однієї дитини - із вродженою кишковою непрохідністю, а в другій – із НЕК, який закінчився летально, дитина померла в післяопераційному періоді.

Гастрошизис був виявлений та успішно прооперований у 2 дітей, що склало 2,70 % від всіх ВВР ШКТ; усі діти були передчасно народженими.

Діафрагмальна грижа за проаналізований період діагностована всього в 1 доношеній дитині (1,35 %), проведене оперативне втручання було успішним.

Рівень летальності серед проаналізованих випадків становить 8,11 % та є доволі високим. Важливим є той факт, що усі летальні випадки траплялись із передчасно народженими немовлятами, що вказує на наявність зв'язку між терміном вагітності, на якому було народжено дитину, та здатністю до успішної реабілітації в післяопераційному періоді й відсутністю післяопераційних ускладнень.

Обговорення. Актуальною проблемою сучасної педіатрії та медицини в цілому є тенденція до зростання рівня спадкової та вродженої патології у загальній структурі дитячої захворюваності, інвалідності та ранньої дитячої смертності. Вроджені вади розвитку дітей та залежність їх наявності від терміну вагітності матері і маси новонароджених були предметом дослідження багатьох науковців.

Чайковська Г. С. зі співавторами (2015) вивчали «модельні» вроджені вади розвитку ШКТ у новонароджених та їх летальність у загальній структурі захворюваності. Оцінка частоти вроджених вад розвитку ШКТ у новонароджених у період 2007-2011 років, які перебували на лікуванні у Львівській обласній дитячій лікарні «Охматдит», проводився методом «випадок-контроль» за даними медичної документації. Проведений аналіз показав, що вроджені вади ШКТ займали значне місце серед летальних випадків у новонароджених (73,3%), більшість дітей помирали протягом перших тижнів життя [8]. Ретроспективний аналіз летальності померлих дітей у стаціонарі за 5 років показав, що ВВР становили більше половини всіх смертей (68,1%) і в більшості випадків (64,3%) діти помирали протягом першого місяця життя. Серед новонароджених кожна четверта дитина помирала з вадами ШКТ, що свідчить про соціальну значущість цієї патології, і вимагає ранньої діагностики та хірургічно-корегуючого лікування. Аналіз частоти ШКТ у структурі летальності новонароджених дітей з ВВР виявив наявність ймовірних факторів ризику у вагітних жінок: перша вагітність (48,0%), відносно молодий вік матері (52,0%), гестоз І-ї половини вагітності (24,0%), загроза викидня (64,0%), перенесення гострої респіраторно-вірусної інфекції (68,0%) та екстрагенітальні захворювання (40,0%), що могли бути

або були причиною виникнення патології вад розвитку травної системи, що вказує на необхідність пренатальної діагностики, раннього поетапного хірургічного лікування та медико-генетичного консультування сімей при плануванні наступної вагітності.

В Уганді (2022) досліджувався етіологічний спектр кишкової непрохідності та ранні післяопераційні наслідки в новонароджених у лікарні третинного рівня. Всього у дослідження було включено 76 новонароджених, співвідношення чоловіків і жінок становило 2,2 : 1. Вік варіював від 1 до 26 днів, медіана становила 3. Близько 67,1% при народженні мали вагу від 2,5 кг до 3,5 кг, у середньому 2,8; 76,3% були доношеними; основною причиною була аноректальна мальформація у 31,6%, а також другою за поширеністю причиною була атрезія клубової кишки у 25%. Майже у 55,3% новонароджених розвинулися ускладнення: у 53,9% - післяопераційна лихоманка, у 15,8% - рановий сепсис. Летальність становила 44,7% і була найвищою серед випадків атрезії клубової кишки - 41,2%. Предикторами смертності були недоношеність, лихоманка при госпіталізації, стан грудного вигодовування, паритет матері та дитини, а також кваліфікація медичних працівників. Аноректальні вади розвитку є основною причиною кишкової непрохідності серед новонароджених, а також другою причиною може бути атрезія клубової кишки. Захворюваність та смертність від кишкової непрохідності серед новонароджених є неприйнятно високими і ця проблема потребує впливу на етіологічні фактори в аналізованому регіоні [9].

Окрім методів лікування, важливим моментом є дослідження факторів ризику, особливо для такої поширеної патології як пілоростеноз. Язан Я. Обейд зі співавторами (2023) представили актуальний систематичний огляд та мета-аналіз, який включав дані з баз даних Cochrane, Google Scholar, PubMed та Scopus, і стосувався перинатальних факторів ризику розвитку гіпертрофічного пілоричного стенозу у дітей. Даний мета-аналіз включав 21 статтю, яка описувала понад 18 мільйонів випадків, та довів існування значного зв'язку між виникненням гіпертрофічного пілоричного стенозу та чоловічою статтю дитини, курінням матері, вигодовуванням з пляшечки, етнічною приналежністю та проведенням кесаревого розтину [10]. Вищезгадані фактори ризику є не єдиними, що можуть спричинити виникнення розвитку гіпертрофічного пілоричного стенозу. Аліса Р. Моурер та її колеги (2019) вивчали вплив низького соціально-економічного статусу на частоту виникнення цієї патології. Відбір контрольних груп проводився з урахуванням раси, рівня розвитку, середнього доходу домогосподарства та віку. Дослідження довело, що існує кореляція між частотою виникнення гіпертрофічного пілоричного стенозу та низьким соціальним статусом сім'ї, в якій народжувалась дитина. А також вкотре акцентовано увагу на тому, що пацієнти, які перебували виключно на штучному вигодовуванні, мали більше шансів захворіти на пілоричний стеноз [11]. Одне із досліджень простежило зв'язок між фолієвою кислотою під час вагітності та частотою виникнення пілоростенозу (Яель С. Розенталь, 2019). Вчені використали електронну медичну базу даних організації охорони здоров'я в Ізраїлі, яка налічує 2,1 мільйон членів, для аналізу використано майже 2 тисяч випадків

пілоростенозу. За результатами дослідження не було виявлено достовірного зв'язку між споживанням фолієвої кислоти під час вагітності та ризиком виникнення пілоростенозу, однак вчені відзначили, що передчасні пологи та прийом макролідів протягом перших 3 місяців після народження дитини є вагомими факторами ризику [12].

У 2022 році Антипкін зі співавторами висвітлили сучасні особливості захворюваності дітей у перший рік життя з урахуванням наявних регіональних особливостей. Проведений системний аналіз довів, що у XXI столітті утримується дестабілізація рівня здоров'я новонароджених із переважанням наявності патологій у малюків зі зниженою масою тіла, а також у недоношених. Лідируючі позиції щодо частоти народження дітей із вадами здоров'я станом на 2021 рік були Київська, Полтавська області та місто Київ, але в Івано-Франківській, Рівненській, Хмельницькій, Одеській, Тернопільській, Луганській, Миколаївській та Запорізькій областях рівень захворюваності все ще вважається високим у межах аналізованого періоду. Дослідження доводить, що пріоритетом медицини повинно бути впровадження новітніх технологій із подовженою ефективністю, а також регіоналізація перинатальної допомоги [6]. Перспективи подальших розвідок полягають у використанні стандартизованих протоколів для відновлення ентерального харчування після хірургічного втручання та запобіганні інфекційних ускладнень.

Зважаючи на потребу у регіоналізації перинатальної допомоги важливим питанням є систематизація інформації щодо вроджених вад розвитку за регіонами. Практичне значення нашого дослідження полягає у накопиченні та обробці необхідних даних в Івано-Франківській області. Аналіз частоти ВВР ШКТ у структурі летальності новонароджених дітей, детальне вивчення ролі причинних факторів ризику народження дітей з такою патологією вимагає моніторингу патології ШКТ, ранньої пренатальної діагностики, своєчасного корегуючого хірургічного лікування та медико-генетичного консультування сімей, в яких народилися діти з ВВР при плануванні наступної вагітності.

Висновки.

1. Ретроспективний аналіз медичної документації 74 історій хвороб дітей неонатального віку із вродженими вадами ШКТ продемонстрував, що найбільш поширеними патологіями є вроджена кишкова непрохідність (36,49 %) та пілоростеноз (31,08 %), при яких не відзначено жодного летального випадку, що свідчить про високі стандарти надання медичної допомоги та успішне відновлення у післяопераційному періоді.

2. Некротизуючий ентероколіт є третім за частотою (13,51 %) у структурі захворюваності на ВВР ШКТ. Така нозологія характеризується високим рівнем летальності (40,00 %); летальні випадки були характерними саме для передчасно народжених пацієнтів.

3. Атрезія стравоходу та атрезія ануса зустрічаються менш часто (6,76 % та 5,41 %), проте дані ВВР ШКТ також потребують особливої уваги, адже атрезія ануса доволі часто поєднується з аномаліями інших органів та систем, що може призводити до летальних випадків (частка летальних випадків – 25,00 %).

4. Із низькою частотністю зустрічалась Хвороба Гіршпрунга (частка серед ВВР ШКТ - 2,70%), яка в обох аналізованих випадках поєднувалась з іншими вадами ШКТ, один з яких став летальним; гастрошизис (частка серед ВВР ШКТ - 2,70 %) є більш притаманним для передчасно народжених немовлят, діафрагмальна грижа зустрічається рідко (частка серед ВВР ШКТ - 1,35%) і успішно піддається оперативному втручанням.

Перспективи подальших досліджень. Покращити неонатальний догляд у новонароджених дітей після хірургічної корекції з приводу вроджених вад розвитку шлунково-кишкового тракту та значно зменшити відсоток летальності в післяопераційному періоді.

References.

1. Antypkin YG, Volosovets OP, Maidannyk VG, Berezenko VS, Moiseienko RO, Vyhovska OV, et al. State of health of the child population is the future of the country (part 1). *Child's health*. 2018;13(1):1-11.
2. Knyazevych VM. Development of the national health care system: status, prospects and ways of development. *Eastern Europe Journal of Public Health*. 2008;3(3):23-37.
3. The Human Capital Index 2020 Update: Human Capital in the Time of COVID-19. Washington, DC: World Bank; 2021 [cited 2024 Feb 19]. 229 p. Available from:
4. United Nations. Convention on the Rights of the Child, New York, adopted on 20 November 1989, adopted by Verkhovna Rada of Ukraine, 03.04.2003, current edition on 20.11.2014.
5. United Nations. Sustainable development goals 2016–2030 adopted on 70th session of the UN General Assembly. 2015. URL: <https://ukraine.un.org/uk/sdgs>.
6. Antypkin YG, Marushko RV, Dudina OO, Bondarenko NY. Modern features of morbidity of children in the first year of life: regional aspects. *Modern paediatrics*. 2022; 5(125): 50-9.
7. Volosovets OP, Abaturov AE, Beketova GV, Zabolotko VM, Rudenko NG, Kryvopustov SP, et al. Birth rate, perinatal mortality and infant mortality in Ukraine: evolution from 1991 to 2021 and current risks. *Child's Health*. 2022;17(7):315-325.
8. Chaikivska GS, Henyk-Berezovska SO, Osadchuk ZV, Dvorakevych AO. Monitoring of «model» congenital malformations of the digestive system in newborns and their mortality in the structure of morbidity. *Bukovinian Medical Herald*. 2015;19(1):205-9.
9. Otim P, Elobu EA, Mbiine R, Kakembo N, Komakechcorresponding D. The etiological spectrum of bowel obstruction and early postoperative outcome among neonates at a tertiary hospital in Uganda. *World J Pediatr Surg*. 2022;5(4):e000377.
10. Obaid YY, Toubasi AA, Albustanji FH, Al-Qawasmeh AR. Perinatal risk factors for infantile hypertrophic pyloric stenosis: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Pediatric Surgery*. 2023;58(3):458-466.
11. Mowrer AR, Esparaz JR, Hwang EH, Chakraborty SR, Nierstedt RT, Wolfe DJ, et al. Low socioeconomic status and formula feeding directly correlate with increased incidence of hypertrophic pyloric stenosis. *Journal of Pediatric Surgery*. 2019;54(12):2498-502.

12. Rosenthal YS, Chodick G, Grossman Z, Shalev V, Koren G. The incidence of infantile hypertrophic pyloric stenosis and its association with folic acid supplementation during pregnancy: A nested case-control study. *Journal of Pediatric Surgery*. 2019;54(4):701-6.

UDC 616-007+616.34+613.952

STRUCTURE OF CONGENITAL MALFORMATIONS OF THE GASTROINTESTINAL TRACT IN NEWBORNS

N.V. Fokshanska, Z.R. Kocherha

Ivano-Frankivsk National Medical University, Department of Propaedeutics of Paediatrics, Ivano-Frankivsk, Ukraine
ORCID ID:0009-0005-6270-1763,
e-mail: nina959555@gmail.com
ORCID ID:0000-0003-0964-8463,
e-mail: zoryanakocherha@gmail.com

Abstract. The health of the nation and the viability of generations is determined primarily by the health of children and mothers. As of today, our country is burdened by both socio-economic and demographic problems, with one of the worst quality of life scores among European countries. Children with congenital malformations of the gastrointestinal tract represent the largest group of all newborn malformations requiring surgical intervention. Negative factors that can occur in the preoperative and postoperative period in children with congenital malformations of the gastrointestinal tract can lead to a significant number of complications and increased mortality in the postoperative period.

Objective of the study. Analyze the structure and frequency of each of the nosologies that are congenital malformations of the gastrointestinal tract, the structure of mortality and its causes in the postoperative period.

Materials and methods. The study analyzed 74 case histories of neonatal children with the gastrointestinal tract congenital malformations who were treated in the Regional Clinical Hospital of Ivano-Frankivsk Regional Council during 2019-2022. For each nosology, the proportion of full-term and preterm infants was determined, and the mortality rate was calculated. The study used methods of comparison and synthesis of information, as well as the statistical method.

Results of the study. Over the four-year period, 74 children with congenital gastrointestinal defects were treated in the hospital, the majority of newborns were full-term (54.05%) and 45.95% were preterm. Intestinal obstruction and pylorostenosis have the greatest weight in the structure of morbidity. The third most common pathology is the necrotizing enterocolitis, but this disease is characterized by a high mortality rate. Other diseases have a much smaller weight in the structure of diseases, in particular: esophageal atresia, anus atresia, Hirschsprung's disease, gastroschisis, diaphragmatic herniation.

Conclusions. The most frequent congenital gastrointestinal defects are intestinal obstruction (36.49 %) and pylorostenosis (31.08 %). Despite the existence of drug therapy protocols, surgery is the main method of treating such common congenital malformations of the gastrointestinal tract as intestinal obstruction and pylorostenosis, but the timing of surgery varies, as symptoms of pylorostenosis usually appear later. The mortality rate for congenital intestinal obstruction and pylorostenosis is equal to zero, which indicates high standards of medical care and good recovery in the postoperative period.

The third most common is the necrotizing enterocolitis (13.51%), but it is also the leading cause of child mortality (mortality rate - 40.00%), due to septic complications.

Oesophageal atresia and anus atresia are less common (shares - 6.76% and 5.41%), but these congenital malformations of the gastrointestinal tract also require special attention, as anus atresia is quite often combined with anomalies of other organs and systems, which can lead to death (mortality rate - 25.00%).

Hirschsprung's disease (share among congenital malformations of the gastrointestinal tract - 2.70%) is not a common pathology, but in both analyzed cases it was combined with other gastrointestinal tract malformations, one of which was lethal.

Gastroschisis (share among congenital malformations of the gastrointestinal tract - 2.70%) is more common in preterm infants.

Diaphragmatic herniation is rare (share among congenital malformations of the gastrointestinal tract - 1.35%) and can be successfully treated surgically.

Keywords: congenital malformations, newborns, digestive system, mortality, full-term newborns, prematurely born babies, surgical intervention, postoperative period, postoperative complications.

Стаття надійшла в редакцію 12.03.2024 р.
Стаття прийнята до друку 17.06.2024 р.

DOI: 10.21802/artm.2024.2.30.118
УДК 616.31-002.2:615.451.34**ОБҐРУНТУВАННЯ АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ ОЗОНОТЕРАПІЇ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ЗАХВОРЮВАНЬ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА ТА ПАРОДОНТА**І.В. Шпак¹, М.О. Дуднікова²¹Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, кафедра дитячих інфекційних хвороб, м. Київ, Україна²Інститут медичних і фармацевтичних наук Міжрегіональна Академія Управління Персоналом, кафедра стоматології, м. Київ, Україна

ORCID ID: 0009-0006-9375-1234, e-mail: Shpak_iv@meta.ua

ORCID ID: 0000-0002-0768-2601, e-mail: mdudnikoffa@gmail.com

Резюме. Пошук сучасних ефективних і альтернативних методів лікування захворювань слизової оболонки порожнини рота й пародонта є необхідним. Одним із таких методів є озонотерапія.

Метою дослідження було підвищення ефективності лікування запальних захворювань слизової оболонки порожнини рота й пародонта в осіб молодого віку шляхом використання озонотерапії в залежності від клінічної ситуації.

Для вирішення поставленої мети проведено комплексне клінічне обстеження 65 пацієнтів із захворюваннями слизової оболонки порожнини рота й пародонта (жінок – 33, чоловіків – 32), яких було поділено на дві групи – основну (n=35) та контрольну (n=30). Пацієнтам другої з перелічених груп проводили лікування захворювань слизової оболонки порожнини рота й пародонта за стандартизованими протоколами лікування, пацієнтам ж основної додатково проводили озонотерапію. Тож використано клінічні та лабораторні методи дослідження, проведені з метою вивчення впливу озону на мікрофлору ротової порожнини з подальшою статистичною обробкою даних. На основі отриманих відомостей первинного огляду пацієнтів розроблено й апробовано алгоритми лікувально-профілактичних заходів при захворюваннях слизової оболонки порожнини рота й пародонта з використанням озонованої олії в якості аплікацій і під пародонтальну пов'язку.

Встановлено, що застосування запропонованих алгоритмів лікувально-профілактичних заходів у пацієнтів із захворюваннями слизової оболонки порожнини рота й пародонта дали позитивний результат. Порівняння показників проведеної індексної оцінки в досліджуваних групах показало конструктивні результати в групі пацієнтів, яким проводили озонотерапію.

Крім того, більш виражений антибактеріальний ефект виявлено при використанні озонованої олії, що підтверджено результатами проведеного мікробіологічного дослідження. При використанні озонованої олії в комплексному лікуванні захворювань слизової оболонки порожнини рота й пародонта в пацієнта з хронічним катаральним гінгівітом і афтозним стоматитом (курс 10 аплікацій на ясна та слизову оболонку щоденно тривалістю 15 хвилин) уже через 5 днів від початку дослідження спостерігали зменшення загальної кількості мікрофлори в порівнянні з контрольною групою.

Ключові слова: слизова оболонка порожнини рота, пародонт, озон, озонована олія, озонотерапія, мікрофлора порожнини рота.

Актуальність. Підвищення ефективності лікування захворювань слизової оболонки порожнини рота й пародонта, особливо в осіб молодого віку – одна з актуальних проблем сучасної стоматології. Тому пошук сучасних ефективних і альтернативних методів лікування захворювань є необхідним [1, 2]. Одним із таких методів є озонотерапія [3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11].

Озон – це алотропна форма кисню – О₃, яку можна отримати шляхом електричного впливу на кисень в озонаторі. Використання озону в медицині засновано на його виражених антибактеріальних, проти-протозойних, протигрибкових, дезінфікувальних й окисно-відновних властивостях [12, 13, 14]. У медичній практиці озон використовують у вигляді озонкисневої суміші, так званого, медичного озону, для місцевого й системного застосування з концентрацією від 0,2 до 80 мг озону на 1 л кисню [15]. В стоматології озон є ефективним при лікуванні запальних й гнійних процесів щелепно-лицьової ділянки, захворювань

пародонта, слизової оболонки порожнини рота, карієсу та його ускладнень [16, 17, 18, 19, 20, 21, 22].

Терапевтичні дози озону при лікуванні захворювань пародонта й слизової оболонки порожнини рота стимулюють антиоксидантні властивості та зменшують інтенсивність перекисного окислення ліпідів (ПОЛ). Основними продуктами, котрі виникають при взаємодії озону з ненасиченими жирними кислотами, є гідропероксиди. Навіть невелика кількість пероксидів озону, що утворюються при озонотерапії слизової оболонки порожнини рота й пародонта, підсилюють споживання кисню клітинами крові в декілька разів [23, 24, 25, 26]. Крім цього, в еритроцитах утворюється 2,3-дифосфогліцерат (2,3-ДФГ), який визначає міцність зв'язку гемоглобіну з киснем. Таким чином, озонотерапія забезпечує посилену віддачу кисню тканинам, які страждають від гіпоксії та недостатності кровопостачання, а також стимулює вивільнення збільшеної кількості кисню [27]. Встановлено: після припинення озонотерапії підвищена точка часу

редукції оксигемоглобіну знижується дуже повільно, протягом декількох тижнів. Таким чином, підвищений вміст кисню в крові може мати терапевтичний вплив і тоді, коли лікування озоном уже припинено [28].

Низкою досліджень *in vitro* показано, що ефективність антибактеріальної дії озону обумовлена його впливом на клітинні мембрани бактерій завдяки озонолізу подвійних зв'язків. Протигрибковий ефект обумовлений впливом на міцелій патогенних грибів (зокрема, роду *Candida*). Озон викликає їхнє зморщування, перекручування та дефект клітинної стінки з наступним повним її руйнуванням [29, 30, 31].

Окрім вищевказаного, при використанні озону відбувається активація системи комплементу, що передовсім сприяє збільшенню продукції лізоциму і, тим самим, позитивно впливає на регенеративні процеси. Доведено протикаріозну та відбілювальну властивість озону в стоматологічній практиці [32, 33, 34, 35, 36].

Мета дослідження – підвищення ефективності лікування запальних захворювань слизової оболонки порожнини рота й пародонта в осіб молодого віку шляхом використання озонотерапії.

Об'єкт та методи дослідження. Для вирішення поставленої мети проведено комплексне клінічне обстеження 65 пацієнтів (жінок – 33, чоловіків – 32) молодого віку (18-45 років, у середньому 22,45 років) (рис. 1). Пацієнтів поділено на дві групи – основну (35 пацієнтів) і контрольну (30 пацієнтів). Пацієнтам останньої проводили лікування захворювань слизової оболонки порожнини рота й пародонта за стандартизованими протоколами лікування, пацієнтам основної групи додатково проводили озонотерапію в комплексному лікуванні.



Рис. 1. Пацієнт Ш. із хронічним катаральним гінгівітом.

Для досягнення мети використано такі методи дослідження. Клінічні – комплексне обстеження стоматологічного статусу пацієнтів із використанням індексів гігієни (ОНІ-S, АРІ), оцінка інтенсивності й поширеності запалення в яснах (РМА). Комплексне обстеження проводили до лікування, через 2 тижні, 1 місяць після проведеного лікування.

Лабораторні – мікробіологічне дослідження, застосоване з метою вивчення впливу озону на мікрофлору ротової порожнини. Забір матеріалу проводили до початку антибактеріальної терапії з дотриманням правил асептики й антисептики з ціллю уникнення забруднення проби мікрофлорою навколишнього

середовища. Забір матеріалу для мікробіологічних досліджень у пацієнтів відбувався натщесерце, в один і той же час у першій половині дня, через 2-4 години після ранішнього чищення зубів.



Рис. 2. Пацієнт К. із хронічним афтозним стоматитом.

Транспортування нативного клінічного зразка до лабораторії проводили не пізніше 1 години після забору, для чого використовували транспортне середовище Portagerm Amies агар (виробництва «Bio-Merieux», Франція). Матеріал негайно засівали на кров'яний агар, розлитий у чашки Петрі. Потім із метою визначення *in vitro* активності озонованої олії посіви інкубували в термостаті при температурі 37°С упродовж 1 доби. Ідентифікацію виділених мікроорганізмів проводили за загальноприйнятими методами та наказами, затвердженими МОЗ України «Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів»». Про наявність антибактеріальної дії досліджуваних зразків судили за кількістю колоній виділених культур мікроорганізмів [37].

Статистичні – для визначення достовірності відмінностей отриманих результатів дослідження.

Результати дослідження. У пацієнтів контрольної групи при первинному огляді відзначено незадовільний рівень гігієни порожнини рота – індекс ОНІ-S=1,67±0,15, індекс АРІ=66,24±2,35%. У 9 (75,0%) пацієнтів вищевказаної групи показник індексу РМА коливався в межах 10-25 %, що підтвердило наявність у них (хворих) легкого ступеня тяжкості гінгівіту, в 25,0% – показник індексу запалення перевищував ці показники, у вказаних пацієнтів констатували середній ступінь тяжкості гінгівіту.

У пацієнтів основної групи на початку дослідження рівень індивідуальної та інтердентальної гігієни порожнини рота відповідав «поганому»: індекс ОНІ-S=1,97±0,17, АРІ=70,20±2,67%. Також відзначали наявність запального процесу в яснах, що підтвердилося даними клінічного обстеження та індексної оцінки – РМА склав 20,36%. Крім того, у пацієнтів обох груп діагностовано зміну кольору твердих тканин зубів на тлі виявленого ураження тканин пародонта. Також пацієнти скаржилися на появу галітозу, що підтверджено клінічно.

На основі отриманих відомостей первинного огляду пацієнтів розроблено й апробовано алгоритми лікувально-профілактичних заходів при

захворюваннях слизової оболонки порожнини рота й пародонта з використанням озонованої олії в якості аплікацій і під пародонтальну пов'язку.

Озоновану олію (озонід) готували згідно з затвердженою методикою Інституту озонотерапії та медобладнання м. Харкова з рафінованої оливкової олії кімнатної температури, оскільки вона є нейтральною та не має подразнювальної дії на слизову оболонку порожнини рота. Ємність герметично закривали спеціальною кришкою з вхідним і вихідним штуцером (пристрій ОВ-4) та проводили барботування оливкової олії з концентрацією озono-кисневої суміші 6.0 мг/л та швидкістю потоку 0,5 л/хв (згідно з затвердженою методикою) протягом 1 години за допомогою апарату озонотерапії універсального медичного «ОЗОН УМ-80». Отриману олію зберігали в холодильнику в непрозорій ємності, тривалість зберігання 1 місяць (можливе, помутніння та випадіння осаду, що не впливає на властивості олії). Встановлена концентрація озono-кисневої суміші з таким урахуванням: при обробці олії ОКС озоніди, що характеризуються йодним або пероксидним числом, яке при коректній і тривалій обробці відповідає тій концентрації ОКС, з якою проводили насичення. Тож із метою уникнення опіків слизової оболонки порожнини рота й пародонта концентрація озону в ОКС для барботажа олії не перевищувала 6.0 мг/л [38, 39, 40].

Проведено мікробіологічна оцінка стану мікрофлори порожнини рота при використанні озонованої олії у хворих із захворюваннями слизової оболонки порожнини рота та пародонта. До лікування у пацієнтів основної та контрольної груп за наявності запальних уражень слизової оболонки порожнини рота й пародонта, а саме хронічного катарального гінгівіту та афтозного стоматиту, виявлено досить значну кількість різноманітної мікрофлори (рис. 3).

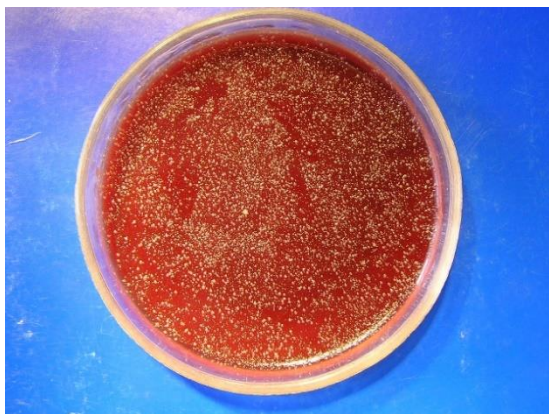


Рис. 3. Мікрофлора в пацієнта основної групи.

При використанні озонованої олії в комплексному лікуванні захворювань слизової оболонки порожнини рота й пародонта в пацієнта з хронічним катаральним гінгівітом і афтозним стоматитом (курс 10 аплікацій на ясна та слизову оболонку щоденно тривалістю 15 хвилин) у вже через 5 днів від початку дослідження спостерігали зменшення загальної кількості мікрофлори порівняно з контрольною групою (рис. 4).

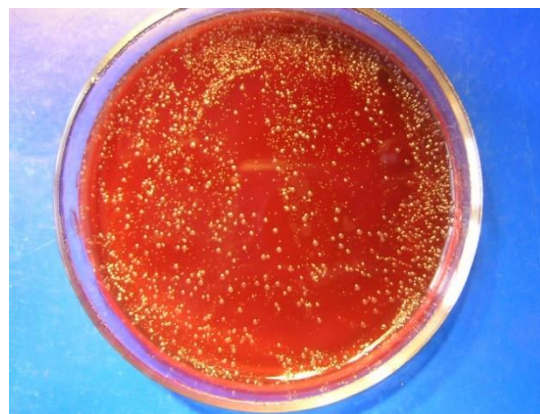


Рис. 4. Мікрофлора пацієнта основної групи через 5 днів після початку лікування.

При огляді пацієнтів контрольної групи лише на 14 день від початку дослідження спостерігали очевидний позитивний ефект використання запропонованого алгоритму лікувально-профілактичного комплексу, підтверджений даними мікробіологічного й клінічного досліджень (рис. 5 та рис. 6).



Рис. 5. Мікрофлора пацієнта контрольної групи при первинному огляді.



Рис. 6. Мікрофлора пацієнта контрольної групи через 14 днів від початку лікування.

Графічно ефективність запропонованих лікувально-профілактичних комплексів і динаміка гігієнічного статусу пацієнтів основної та контрольної груп на етапах дослідження представлені на рис. 7 та 8.

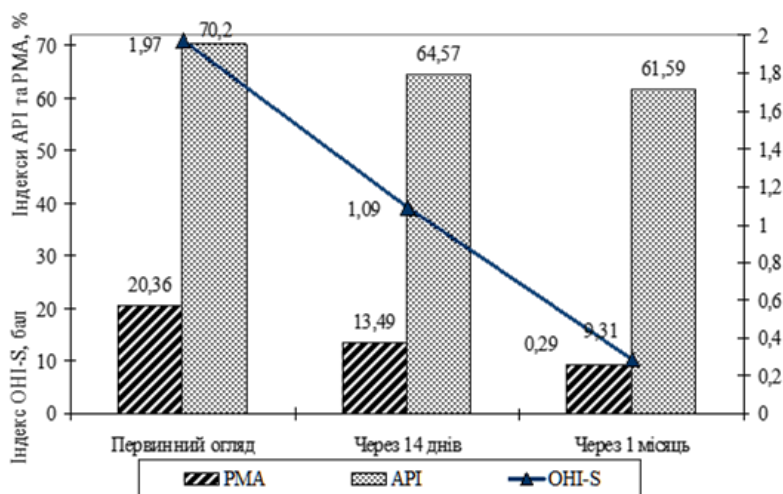


Рис. 7. Ефективність лікувально-гігієнічного комплексу в пацієнтів основної групи.

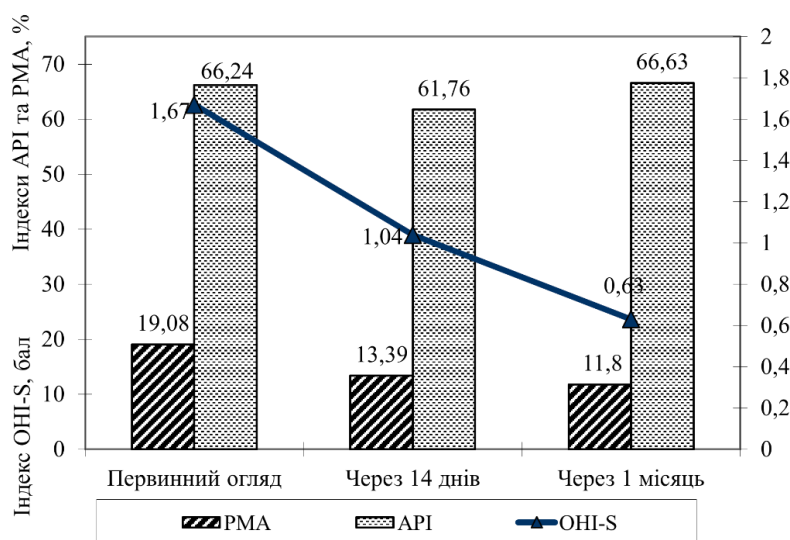


Рис. 8. Ефективність лікувально-гігієнічного комплексу в пацієнтів контрольної групи.

Висновки. Таким чином, використання запропонованих алгоритмів лікувально-профілактичних заходів у пацієнтів із захворюваннями слизової оболонки порожнини рота й пародонта дали позитивний результат. Порівняння показників проведеної індексної оцінки в досліджуваних групах показало позитивні результати. Проте в підгрупі, де використовували озоновану олію, гігієнічний стан був кращим і впадало у вічі зменшення рівня запалення ясен і зниження інтенсивності галітозу. Крім того, більш виражений антибактеріальний ефект виявлено при використанні озонованої олії, що підтверджено даними проведеного мікробіологічного дослідження.

Перспективи подальших досліджень. Постає необхідність дослідження ефективності лікування захворювань слизової оболонки порожнини рота й пародонта в осіб молодого віку шляхом використання озонотерапії у віддаленому періоді, збільшення кількості пацієнтів для вивчення та порівняння з іншими методами лікування.

Конфлікт інтересів. Автори вказаного рукопису стверджують: конфлікт інтересів під час виконання дослідження та написання рукопису відсутній.

Джерела фінансування. Виконання поданого дослідження та написання рукопису було виконано без зовнішнього фінансування.

References.

1. Borysenko AV. et al. Periodontal and Oral Mucosa Diseases. Kyiv: AUS Medicine Publishing; 2018.
2. Hidalgo-Tallón, F.J.; Torres-Morera, L.M.; Baeza-Noci, J.; Carrillo-Izquierdo, M.D.; Pinto-Bonilla, R. Updated Review on Ozone Therapy in Pain Medicine. Front. Physiol. 2022, 13, 840623.
3. Re K., Gandhi J.; Liang R.; Patel S.; Joshi G.; Smith N.L.; Reid I.; Khan S.A. Clinical utility of ozone therapy and hyperbaric oxygen therapy in degenerative disc disease. Med. Gas Res. 2023, 13, 1–6. <https://doi.org/10.4103/2045-9912.351890>.
4. El Meligy, O.A.; Elemam N.M.; Talaat I.M. Ozone Therapy in Medicine and Dentistry: A Review of the

- Literature. Dent. J. 2023, 11, 187. <https://doi.org/10.3390/dj11080187>.
5. Saraswathi V. Naik, Rajeshwari K, Kohli S, Zohabhasan S, Bhatia S. Ozone- A Biological Therapy in Dentistry- Reality or Myth. *The Open Dentistry Journal*. 2016; 10: 196-206.
 6. Singh T, Majumdar S, Ghosh AK, et al. Application of Ozone Therapy in Dentistry, A Review. *J Adv Med Dent Scie Res* 2014; 2(3): 44-7.
 7. Gupta S, Deepa D. Applications of ozone therapy in dentistry. *Journal of Oral Research and Review*. 2016; Vol. 8, Issue 2: 86-91.
 8. Sabba Fadi et al. Ozone therapy in Dentistry – Where we are and where we are going to go? *Revista Espanola de Ozonoterapia*. 2018; 1(Vol. 8): 37-63.
 9. Tiwari S, Avinash A, Katiyar S, Iyer A A, Jain S. Dental applications of ozone therapy: A review of literature. *The Saudi Journal for Dental Research* Volume 8, Issues 1–2, 2017, Pages 105-111.
 10. Tricarico G, Rodrigues OJ, Rocchetti V, Ambrosio CE, Travagli V. A critical evaluation of the use of ozone and its derivatives in dentistry. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci*. 2020, 24, 9071–9093.
 11. Smith N, Wilson A, Gandhi J, Vatsia S, Khan S. Ozone therapy: An overview of pharmacodynamics, current research, and clinical utility. *Med. Gas Res*. 2017, 7, 212–219.
 12. Camacho-Alonso F, Salmerón-Lozano P, Martínez-Beneyto Y. Effects of photodynamic therapy, 2 % chlorhexidine, triantibiotic mixture, propolis and ozone on root canals experimentally infected with *Enterococcus faecalis*: an in vitro study. *Odontology*. 2017 Jul; 105(3):338-346. <https://doi.org/10.1007/s10266-016-0271-4>.
 13. Badhe H, Kalaskar R, Balasubramanian S, Kamki H, Kalaskar A. Antimicrobial Effect of Ozone Therapy in Deep Dental Carious Lesion: A Systematic Review. *Int. J. Clin. Pediatr Dent*. 2022, 15, 252–260. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10005-2168>.
 14. Ximenes M, Cardoso M, Astorga F, Arnold R, Pimenta L.A. Antimicrobial activity of ozone and NaF-chlorhexidine on early childhood caries. *Braz Oral Res*. 2017, 31, 1–10.
 15. Beretta, M.; Canova, F.F.; Moscati, M.; Campanella, V.; Gallusi, G. State-of-the-art on MIH. Part. 2 MIH clinical management using ozone. *Eur. J. Paediatr. Dent*. 2020, 2, 163–166.
 16. Santos, G.M.; Pacheco, R.L.; Bussadori, S.K.; Santos, E.M.; Riera, R.; de Oliveira Cruz Latorraca, C.; Mota, P.; Benavent Caldas Bellotto, E.F.; Martimbianco, A.L.C. Effectiveness and Safety of Ozone Therapy in Dental Caries Treatment: Systematic Review and Meta-analysis. *J. Evid. Based Dent. Pract*. 2020, 20, 101472.
 17. Oter B, Topçuoğlu N, Tank MK, Çehreli SB. Evaluation of Antibacterial Efficiency of Different Root Canal Disinfection Techniques in Primary Teeth. *Photomed. Laser Surg*. 2018, 36, 179–184.
 18. Küçük F, Yıldırım S, Çetiner S. Cytotoxicity assessment of different doses of ozonated water on dental pulp cells. *BMC Oral Health* 2021, 2, 32. <https://doi.org/10.1186/s12903-021-01392-8>.
 19. Tete, G.; D’Amicantonio, T.; Polizzi, E. Efficacy Ozone Therapy in Reducing Periodontal Disease. *Materials* 2023, 16, 2375.
 20. Al-Omiri, M.K.; Alqahtani, N.M.; Alahmari, N.M.; Hassan, R.A.; Al Nazeah, A.A.; Lynch, E. Treatment of symptomatic, deep, almost cariously exposed lesions using ozone. *Sci. Rep*. 2021, 11, 11166. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-90824-0>.
 21. Serag Eldien, A.M.; Fathy Hassabou, N. Clinical and cytological assessment of platelet-rich fibrin versus topical ozonated oil in palatal wound healing after free gingival graft harvesting: Randomized controlled trial. *J. Oral Maxillofac. Surg. Med. Pathol*. 2022, 34, 343–351. <https://doi.org/10.1016/j.ajoms.2021.10.006>.
 22. Floare AD, Scurtu AD, Balean OI, Chioran D, Buzatu R, Rosianu RS, Alexa VT, Jumanca D, Rusu LC, Racea RC. The biological effects of ozone gas on soft and hard dental tissues and the impact on human gingival fibroblasts and gingival keratinocytes. *Processes* 2021, 9, 1978. <https://doi.org/10.3390/pr9111978>.
 23. Ahmedi J, Ahmedi E, Sejfija O, Agani Z, Hamiti V. Efficiency of gaseous ozone in reducing the development of dry socket following surgical third molar extraction. *Eur J Dent*. 2016; 10(3): 381-385. <https://doi.org/10.4103/1305-7456.184168>.
 24. Sen S. Ozone therapy a new vista in dentistry: Integrated review. *Med. Gas Res*. 2020, 10, p. 189–192.
 25. Sacco G, Campus G. The treatment of periodontal disease using local oxygen-ozone. *Ozone Therapy* 2016; 1: 6498. <https://doi.org/10.4081/ozone.2016.6498>.
 26. Al-Omiri MK, Alhijawi M, Alzarea BK, Hassan RSA, Lynch E. Ozone treatment of recurrent aphthous stomatitis: A double blinded study. *Sci. Rep*. 2016, 6, 27772.
 27. Sen S. Ozone therapy a new vista in dentistry: Integrated review. *Med. Gas Res*. 2020, 10, 189–192.
 28. Mampieri G, Alushi A, Di Girolamo M, Rasicci P, Capogreco M, Marino R, Vanderlelie J. Ozone therapy new protocols and innovations: A systematic review. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents* 2022, 36, 117–121.
 29. Monzillo V, Lallitto F, Russo A, Poggio C, Scribante A, Arciola CR, Bertuccio FR, Colombo M. Ozonized gel against four *Candida* species: A pilot study and clinical perspectives. *Materials* 2020, 13, 1731.
 30. Nicolini, A.C.; Rotta, I.D.S.; Langa, G.P.J.; Friedrich, S.A.; Arroyo-Bonilla, D.A.; Wagner, M.C.; Weidlich, P.; Rösing, C.K.; Cavagni, J. Efficacy of ozonated water mouthwash on early plaque formation and gingival inflammation: A randomized controlled crossover clinical trial. *Clin. Oral Investig*. 2021, 25, 1337–1344.
 31. Shichiri-Negoro, Y.; Tsutsumi-Arai, C.; Arai, Y.; Satomura, K.; Arakawa, S.; Wakabayashi, N. Ozone ultrafine bubble water inhibits the early formation of *Candida albicans* biofilms. *PLoS ONE* 2021, 16, e0261180.
 32. Cosola S, Giammarinaro E, Genovesi AM, Pisante R, Poli G, Covani U, Marconcini S. A short-term study of the effects of ozone irrigation in an orthodontic population with fixed appliances. *Eur. J. Paediatr. Dent*. 2019, 20, 15–18.
 33. Grocholewicz K, Matkowska-Cichocka G, Makowiecki P, Drożdżik A, Ey-Chmielewska H, Dziejulska A, Tomasiak M, Trybek G, Janiszewska-Olszowska J. Effect of nano-hydroxyapatite and ozone

- on approximal initial caries: A randomized clinical trial. *Sci. Rep.* 2020, 10, 11192.
34. Santos GM, Pacheco RL, Bussadori SK, Santos EM, Riera R, de Oliveira Cruz Latorraca C, Mota P, Belotto EFBC, Martimbianco ALC. Effectiveness and Safety of Ozone Therapy in Dental Caries Treatment: Systematic Review and Metaanalysis. *J. Evid. Based Dent. Pract.* 2020, 20, 101472.
35. Al-Omiri MK, Hassan RS, AlZarea BK, Lynch E. Effects of combining ozone and hydrogen peroxide on tooth bleaching: A clinical study. *J Dent.* 2016; 53:88-93. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2016.08.002>.
36. Zanjani VA, Ghasemi A, Torabzadeh H, Jamali M, Razmavar S, Baghban AA. Bleaching effect of ozone on pigmented teeth. *Dent Res J (Isfahan)*. 2015; 12(1): 20-4.
37. Shyrobokov V. P., Klymniuk S. I., Poniatovskiy V. A ta inshi. *Medychna mikrobiolohiia, virusolohiia ta imunolohiia: pidruchnyk dlia stud. vyshchykh med. navch. zakladiv / za red. V.P.Shyrobokova. – 3-tie vyd., onovl. ta dopov. – Vinnytsia : Nova Knyha, 2021. – 920 s.*
38. Kumar T, Arora N, Puri G, Aravinda K, Dixit A, Jatti D. Efficacy of ozonized olive oil in the management of oral lesions and conditions: A clinical trial. *Contemp Clin Dent.* 2016; 7(1): 51–54.
39. Valacchi G, Lim Y. Ozonated sesame oil. *J Bio Innov* 2012; 1(3): 58-69.
40. Hanychev V.V., Tondyi L.D., Sykalo Yu.K. Ozon v sovremennoi stomatolohyy. *Sovremennaia stomatolohiia.* 2010; 3: 26-27.

UDC 616.31-002.2:615.451.34

EVALUATION OF ANTIBACTERIAL EFFICIENCY OF OZONATED OIL IN COMPLEX TREATMENT OF THE ORAL MUCOSA AND PERIODONTAL DISEASES

I.V. Shpak¹, M.O. Dudnikova²

¹*Bogomolets National Medical University, Department of Pediatric Infectious Diseases, Kyiv, Ukraine*

²*Interregional Academy of Personnel Management, Institute of Medical and Pharmaceutical Sciences, Department of Dentistry, Kyiv, Ukraine*

ORCID ID: 0009-0006-9375-1234,

e-mail: Shpak_iv@meta.ua

ORCID ID: 0000-0002-0768-2601,

e-mail: mdudnikoffa@gmail.com

Abstract. Increasing the effectiveness of treatment of diseases of the oral mucosa and periodontium is one of the urgent problems of modern dentistry. The search for modern effective and alternative methods of treating diseases is necessary. One of them is ozone therapy.

Aim. Increasing the effectiveness of treatment of inflammatory diseases of the oral mucous membrane and periodontium in young people by using ozone therapy.

Material and methods. A comprehensive clinical examination of 65 patients (33 women, 32 men) was conducted, who were divided into two groups – the research (n=35) and control (n=30). Patients of the control group were treated according to the standardized treatment protocols, patients of the research group were additionally treated by using the ozone therapy. The following research methods were used. Clinical (index assessment of the level of individual oral hygiene – OHI-S, API, assessment of the intensity and prevalence of inflammation in the gums – PMA, laboratory – microbiological research conducted to study the effect of ozone on the oral microflora, statistical data processing.

Results. On the basis of the received data of the initial examination of patients, algorithms of therapeutic and preventive measures of oral mucous membrane and periodontal diseases treatment by using ozonized oil as applications and periodontal dressings were developed and tested. It was established that the use of the proposed algorithms of treatment and prevention in patients with oral mucous membrane and periodontal diseases gave a positive result. Comparison of indicators of the conducted index assessment in the studied groups showed positive results in the research group. As a result of the medical and preventive measures carried out in the group where ozonized oil was used, the hygienic status was better and the level of the gingival s was reduced. In addition, a more pronounced antibacterial effect was found when using ozonized oil, which was confirmed by the data of the conducted microbiological study. When using ozonized oil in the complex treatment of the oral mucosa and periodontal diseases in a patients with chronic catarrhal gingivitis and aphthous stomatitis (a course of 10 applications on the gums and mucous membrane daily for 15 minutes), already 5 days after the beginning of the study. A decrease in the total number of microflora was observed compared with a control group. When examining the patients of the control group only on the 14th day from the beginning of the study, a pronounced positive effect of using the proposed algorithm of the treatment and preventive measures was observed, which was confirmed by the data of microbiological and clinical research.

Conclusions. The antibacterial properties of ozonated oil in the complex treatment of the oral mucosa of and periodontal diseases have been studied. The obtained results of the microbiological study showed the effectiveness of ozonized oil on the state of the microflora of the oral cavity. A comparison of the data of the clinical examination of the patients and the indicators of the index assessment in the groups of the research showed positive results of the use of ozonized oil in patients with the oral mucosa of and periodontal diseases, which was also confirmed by laboratory studies.

Keywords: mucous membrane of the oral cavity, periodontium, ozone, ozonized oil, ozone therapy, oral microflora.

Стаття надійшла в редакцію 22.05.2024 р.

Стаття прийнята до друку 19.06.2024 р.

МЕДИЧНА ОСВІТА

DOI: 10.21802/artm.2024.2.30.124
УДК 37.091.321+616-006

КОМПЕТЕНТІСНИЙ ПІДХІД ДО ОРГАНІЗАЦІЇ ВИВЧЕННЯ ВІЗУАЛЬНИХ ФОРМ РАКУ НА КАФЕДРІ ОНКОЛОГІЇ

В.В. Голотюк¹, І.С. Голотюк², Г.А. Гірна³, Р.А. Грицик⁴, З.Б. Попович⁵

Івано-Франківський національний медичний університет,

¹⁻⁴Кафедра онкології, м. Івано-Франківськ, Україна

⁵Кафедра стоматології післядипломної освіти, м. Івано-Франківськ, Україна

¹ ORCID ID: 0000-0003-4798-6893, e-mail: golotiuk1@gmail.com

² ORCID ID: 0000-0002-3054-3140, e-mail: ivan.holotiuk@gmail.com

³ ORCID ID: 0000-0003-1492-5349, e-mail: halynagirna@gmail.com

⁴ ORCID ID: 0000-0003-3592-2606, e-mail: grytsyk95@gmail.com

⁵ ORCID ID: 0000-0003-4472-3748, e-mail: zpopovych@ifnmu.edu.ua

Резюме. У статті обґрунтовано важливість формування мотивованих фахівців, які мають не лише теоретичні знання, але і навички роботи з інформацією та вміння самостійно вирішувати практичні завдання.

Мета дослідження спрямована на створення та впровадження ефективної програми навчання, яка відповідає потребам сучасної медицини та сприятиме підвищенню кваліфікації лікарів у сфері діагностики візуальних форм раку.

Матеріали та методи. Кафедра онкології Івано-Франківського національного медичного університету реалізує програму навчання "Діагностика візуальних форм раку", спрямовану на поглиблення теоретичних знань і практичних навичок у цій області. Навчальний курс включає лекції, практичні та семінарські заняття, зосереджуючись на сучасних методах діагностики і факторах ризику. Учасники навчання ознайомлюються з актуальним законодавством та статистикою захворюваності. Практичні навички відпрацьовуються на муляжах та тренажерах, а дискусії сприяють обміну досвідом і аналізу інформації. Після завершення курсу учасники повинні володіти клінічними та фізикальними методами обстеження хворих з візуальними формами раку.

Результати дослідження. Дослідження показало, що освітня програма та курс навчання "Діагностика візуальних форм раку" ретельно розроблені для формування та поглиблення практичних навичок у фахівців медицини. Застосування сучасних методів навчання, включаючи дискусії та практичні вправи, сприяє ефективному засвоєнню матеріалу. Учасники курсу набувають не лише теоретичних знань, а й вміння застосовувати їх на практиці для ранньої діагностики онкологічних захворювань.

Висновки з даного дослідження підтверджують ефективність та актуальність розробленої програми підвищення кваліфікації з діагностики візуальних форм раку. Учасники курсу успішно здобули необхідні знання та навички, які сприятимуть їхній ефективній роботі у медичній практиці. Розроблений курс демонструє системність та компетентнісний підхід до підготовки медичних працівників у галузі онкології, що відповідає вимогам сучасної медичної науки.

Ключові слова: компетентнісний підхід, практичні навички, навчальний процес, компетенції, онкологія, діагностика візуальних форм раку, підвищення кваліфікації лікарів, сучасні методи навчання.

Вступ. На сьогоднішній день настільки багато відомо про причини і механізми розвитку раку, що не тільки можливо, але і цілком необхідно скеровувати протиракову боротьбу на шлях профілактики онкозахворювань або ж якомога більш раннього їх виявлення як передумови успішного подальшого лікування. Таким чином, лавиноподібне безупинне накопичення знань в галузі онкології все стійкіше диктує необхідність максимальної відповідності системи медичної освіти запитам практики, вимагаючи професіоналізму з найперших кроків, які здійснює випускник вузу в самостійній діяльності і подальшого його зміцнення та постійного вдосконалення упродовж усієї кар'єри.

Базовими складовими компетентнісної моделі підготовки високопрофесійного лікаря-спеціаліста є знання, вміння, навички та досвід їх застосування на

практиці. Вона орієнтує і викладача і здобувача освіти на формування здатності і готовності особистості, яка отримала вищу медичну освіту, актуалізувати дану компетенцію та її компоненти в певних конкретних ситуаціях [1]. На базі компетентнісного підходу будується структура системного розвитку клінічного мислення лікарів. Термін «клінічне мислення» трактується досить широко залежно від логічного, дидактичного, етичного, клінічного та інших сенсів. Основою клінічного мислення є ідентифікація ознак, аналіз і синтез, абстракція та узагальнення, порівняння, індукція й дедукція, логічні висновки тощо. Системний розвиток клінічного мислення майбутніх і практикуючих лікарів передбачає використання комплексу методів та засобів, які допоможуть здобувачам освіти розвивати здатність до критичного мислення і підвищувати рівень їхньої практичної кваліфікації. Це

означає, що навчання має зорієнтовуватися на розвиток певних компетенцій, необхідних для професійної діяльності. Серед цих компетенцій можна виділити: критичне мислення; проблемне мислення; комунікативні навички; самостійність та відповідальність [2, 3, 4].

Сучасна концепція розвитку вищої медичної освіти орієнтована на таку модель підготовки спеціалістів охорони здоров'я, яка могла б забезпечити вирішення ряду завдань: підготовку мотивованого спеціаліста; забезпечення випускників і практикуючих лікарів необхідним для ефективної професійної діяльності обсягом теоретичних знань, практичних навичок і вмінь; формування навичок роботи з джерелами інформації та самостійної професійно-пізнавальної діяльності [5].

Особливо важливим є вміння лікаря самостійно приймати рішення стосовно того чи іншого питання в конкретній ситуації. Для реалізації наступного необхідні не тільки вміння шукати релевантні відповіді в медичній літературі або в інших сучасних джерелах інформації, зокрема, on-line, але й адекватне осмислення отриманої інформації, правильна її оцінка, визначення необхідності застосування саме цих даних, а також вміння прогнозувати наслідки їх застосування.

Обґрунтування дослідження. Дослідження обґрунтоване необхідністю вдосконалення підготовки лікарів до діагностики візуальних форм раку в умовах постійного розвитку медичних знань і технологій, сприяючи тим самим підвищенню якості медичної допомоги та покращенню результатів лікування онкологічних захворювань. Спільна відповідальність за цей напрямок лежить на плечах як медичної освіти, так і практичної медичної спільноти, а визначальними у цьому є наступні фактори:

1. Спільна відповідальність за громадське здоров'я: онкологічні захворювання стають все більшою загрозою для громадського здоров'я, і ефективна діагностика визначає успіх у лікуванні та подальшому прогнозі для пацієнтів.

2. Підвищення рівня професійної компетентності: розвиток нових методів діагностики та впровадження сучасних підходів є критичним для лікарів у підтримці їхньої професійної компетентності. Забезпечення лікарів необхідними знаннями і навичками у сфері візуальної діагностики раку є ключовим аспектом у підвищенні рівня медичної допомоги.

3. Сприяння ранньому виявленню та лікуванню: діагностика візуальних форм раку, зокрема на ранніх стадіях, може суттєво покращити прогноз та результативність лікування. Навчання лікарів сучасним методам діагностики сприяє ранньому виявленню та ефективній терапії.

4. Вдосконалення системи медичної освіти: розробка та впровадження програми навчання є частиною вдосконалення системи медичної освіти, що відповідає сучасним стандартам та вимогам до підготовки кваліфікованих медичних фахівців.

Мета дослідження спрямована на створення та впровадження ефективної програми навчання, яка відповідає потребам сучасної медицини та сприятиме підвищенню кваліфікації лікарів у сфері діагностики візуальних форм раку.

Матеріали і методи. В рамках реалізації компетентнісного підходу, як основного принципу нових освітніх стандартів [6], а також системного розвитку клінічного мислення фахівців в медицині, кафедра онкології Івано-Франківського національного медичного університету прагне забезпечити розвиток практичних вмінь, привернути увагу не тільки студентів, але й практикуючих лікарів до проблеми візуальних форм онкологічних захворювань, ознайомити з досягненнями провідних вітчизняних і зарубіжних спеціалістів в даній галузі медицини, навчити використовувати ці знання на практиці. У відповідності до цих вимог складені програма навчання на курсі підвищення кваліфікації, тематичне вдосконалення «Діагностика візуальних форм раку», тривалістю 78 годин, 2,4 кредити ECTS, що включає як лекційні, так і практичні та семінарські заняття. В цілях і задачах навчальної дисципліни основний акцент відводиться поглибленню їх теоретичних знань і практичних навичок із діагностики візуальних форм раку згідно сучасних настанов на базі існуючого рівня знань та вмінь для підвищення професійної майстерності.

Значна увага приділяється вивченню чинного законодавства про охорону здоров'я та нормативних документів, що регламентують діяльність органів управління та закладів охорони здоров'я, а також основам права в медицині, зокрема стосовно онкологічних хворих.

Розглядаються оновлені актуальні дані щодо структури захворюваності та смертності від візуальних форм раку в Івано-Франківській області та Україні в порівнянні зі світовою статистикою, окремо наголошується на частці вперше виявлених занедбаних форм раку.

На лекціях і під час практичних та семінарських занять висвітлюються і засвоюються сучасні методи діагностики, з акцентом на ранню, злоякісних новоутворень грудної залози, раків шкіри та меланому, раків губи та ротової порожнини, раків шийки матки, прямої кишки та щитоподібної залози, при цьому вагоме місце відводиться факторам ризику та передпухлинним захворюванням щодо кожної нозологічної одиниці.

Для здобувачів освіти формується чітке розуміння клінічного маршруту пацієнта з підозрою на візуальні форми раку і правила оформлення медичної документації на кожному етапі. Також проводиться ознайомлення з «Screening checklist» – актуальними скринінговими програмами в Україні та Європі.

Враховуючи, що курс тематичного вдосконалення проводиться для лікарів, які вже набули в процесі медичної практики певного індивідуального досвіду, важливе місце в процесі навчання відводиться навчальній дискусії, яка полягає в обговоренні важливих питань і передбачає обмін думками між слухачами або між викладачем і слухачами. Вона розвиває самостійне мислення, вміння відстоювати власні погляди, аналізувати й аргументувати твердження, критично оцінювати чужі і власні судження. Під час навчальної дискусії обговорюють наукові висновки, додаткові дані. Дискусія спрямована не лише на засвоєння нових знань, а й на створення емоційно насиченої атмосфери, яка б сприяла глибокому проникненню в предмет навчання.

При проведенні практичних занять використовуються таблиці, набори ситуативних завдань, діагностичні прилади. Практичні навички відпрацьовуються на муляжах та тренажерах. Обов'язковим для кожної теми є клінічний розбір тематичного пацієнта, медичної документації (дані картки амбулаторного хворого/історії хвороби, результати лабораторних та інструментальних методів дослідження) і на основі цього складання алгоритму обстеження конкретного пацієнта. На семінарському занятті курсанти дають відповіді на теоретичні запитання теми, а також розробляють клінічний маршрут пацієнта з підозрою на ту чи іншу візуальну форму злоякісного новоутворення.

Як підсумок навчального курсу здобувачі освіти повинні з-поміж іншого впевнено володіти клінічними та фізикальними методами обстеження хворих з візуальними формами раку, а також методами забору у них матеріалу для патогістологічного і цитологічного дослідження з метою подальшої морфологічної верифікації онкологічного діагнозу. Важливими є здатність на практиці інтерпретувати результати лабораторних обстежень, оцінити дані дерматоскопії, ультразвукової діагностики та мамографії, комп'ютерної та магнітно-резонансної томографії.

При розгляді тем, які стосуються різних локалізацій візуальних форм раку, слухачам прививається розуміння необхідності і важливості неухильно дотримуватись принципів «онкологічної настороженості» на кожному етапі роботи з пацієнтом. Поняття «онкологічної настороженості» об'єднує в собі заходи, які навіть без наявності дороговартісного обладнання в своїй сукупності дозволяють значно підвищити ефективність ранньої діагностики візуальних форм раку. Серед них виділяють: знання ранніх симптомів раку; знання клініки, діагностики, диспансеризації і лікування хворих з передраковими станами; усвідомлення принципів організації онкодопомоги та цілеспрямоване направлення хворого в онкологічний заклад; ретельне всебічне обстеження кожного, хто звернувся в лікувальний заклад (проведення обов'язкового клінічного мінімуму обстежень); у всіх випадках так званої утрудненої діагностики – встановлення на первинне виключення у хворого раку.

Результати дослідження. В зазначеному курсі підвищення кваліфікації, присвяченому діагностиці візуальних форм раку, було проведено широкий спектр навчальних заходів для формування та розвитку практичних навичок у фахівців медицини. Результати дослідження можна узагальнити наступним чином:

1. Освітня програма та курс навчання:

- Розроблена програма підвищення кваліфікації «Діагностика візуальних форм раку» забезпечує розвиток практичних вмінь учасників та спрямована на поглиблення теоретичних знань і практичних навичок у сфері діагностики раку;

- Курс має тривалість 78 годин і оцінюється в 2,4 кредити ECTS, що відображає вагомість навчального процесу.

2. Методичні підходи:

- Використовуються сучасні методи навчання, включаючи лекції, практичні та семінарські заняття, дискусії та практичні вправи на муляжах та

тренажерах;

- Проводиться вивчення чинного законодавства про охорону здоров'я та нормативних документів, що стосуються діагностики та лікування онкологічних захворювань.

3. Сучасні методи діагностики:

- Учасники отримують знання та практичні навички з ранньої діагностики злоякісних новоутворень грудної залози, раків шкіри, меланоми, раку губи, ротової порожнини, шийки матки, прямої кишки та щитоподібної залози;

- Акцент робиться на факторах ризику та передпухлинних захворюваннях для кожної нозологічної одиниці.

4. Практичні навички та клінічний маршрут:

- Використовуються таблиці, ситуативні завдання та діагностичні прилади для відпрацювання практичних навичок;

- Учасники формують чітке розуміння клінічного маршруту пацієнта з підозрою на візуальні форми раку та вивчають правила оформлення медичної документації.

5. Оновлені дані та статистика:

- Розглядаються оновлені дані щодо структури захворюваності та смертності від візуальних форм раку в Івано-Франківській області та Україні в порівнянні зі світовою статистикою;

- Особлива увага приділяється виявленню занедбаних форм раку.

6. Дискусії та обмін досвідом:

- Навчальні дискусії сприяють обговоренню важливих питань та обміну думками між учасниками та викладачами, сприяючи розвитку самостійного мислення та критичного оцінювання інформації.

7. Заключний етап:

- Учасники повинні володіти клінічними та фізикальними методами обстеження, інтерпретувати результати лабораторних обстежень та різних методів діагностики для морфологічної верифікації онкологічного діагнозу.

Висновки з даного дослідження свідчать про успішність програми та вказують на підвищення рівня професійної майстерності учасників, які здобули необхідні знання та навички для ефективної роботи в галузі діагностики візуальних форм раку.

Курс підвищення кваліфікації «Діагностика візуальних форм раку» розроблений з урахуванням сучасних настанов і спрямований на поглиблення теоретичних знань і практичних навичок лікарів. Значна увага приділяється не лише клінічним аспектам, але й ознайомленню з чинним законодавством, нормативними документами та актуальними даними про захворюваність і смертність від раку. Навчання включає в себе лекційні, практичні та семінарські заняття, спрямовані на формування розуміння клінічного маршруту пацієнта та навичок оформлення медичної документації. Навчальна дискусія грає важливу роль у процесі, сприяючи розвитку самостійного мислення і критичного оцінювання інформації.

Такі висновки свідчать про системність та компетентнісний підхід у підготовці лікарів-онкологів, спрямований на вдосконалення професійної

майстерності та відповідність вимогам сучасної медичної практики.

References.

1. Rudnitska KV. Sutnist poniat "kompetentnisnyi pidkhd", "kompetentnist", "kompetentsiia", "profesiina kompetentnist" u svitli suchasnoi osvithoi paradyhmy. Naukovyi visnyk Uzhhorodskoho universytetu. Serii: Pedagogika. Sotsialna robota. 2016; 1(38):241-244. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Nvuuped_2011_20_58
2. Shevchenko VH, Muraviov PT, Kolodii VV, Bordaiev Pe. Systemne formuvannia i rozvytok klinichnoho myslennia studentiv za dopomohoiu problemnykh metodiv navchannia. Medychna osvita. 2023; (2):103-7. <https://doi.org/10.11603/m.2414-5998.2023.2.13671>
3. Holovenko AM, Shevchenko AI, Melnik AI. Klinichne myslennia u vyrishenni suchasnykh medychnykh problem. Kompetentnisnyi pidkhd u vyshchii medychnii osviti. 2020; 2:103-7. DOI 10.11603/m.2414-5998.2023.2.13671
4. Lischuk NM, Kolomoets NU, Khrusch MK. (2019). Formuvannia klinichnoho myslennia u vyrishenni suchasnykh medychnykh problem. [Formation of clinical thinking in solving modern medical problems]. Kyiv: Vydavnychi dim «Slovo» [in Ukrainian].
5. Leiphrakpam PD, Are C. Competency-Based Medical Education (CBME): an Overview and Relevance to the Education of Future Surgical Oncologists. *Indian J Surg Oncol.* 2023; 7:1-11. doi: 10.1007/s13193-023-01716-w.
6. Holubnycha L, Shchokina T, Soroka N, Besarab T. Development of Competency-Based Approach to Education. *Educational Challenges.* 2022; 27(2): 54-65. <https://doi.org/10.34142/2709-7986.2022.27.2.04>

UDC 37.091.321+616-006

COMPETENCY-BASED APPROACH TO THE ORGANIZATION OF THE STUDY OF VISUAL FORMS OF CANCER AT THE DEPARTMENT OF ONCOLOGY

V.V. Holotyuk¹, I.S. Holotyuk², H.A. Hirna³,
R.A. Hrytsyk⁴, Z.B. Popovych⁵

Ivano-Frankivsk National Medical University,

¹⁻⁴*Department of Oncology, Ivano-Frankivsk, Ukraine*

⁵*Department of Stomatology of Postgraduate Education, Ivano-Frankivsk, Ukraine*

¹ ORCID ID: 0000-0003-4798-6893,
e-mail: golotiuk1@gmail.com

² ORCID ID: 0000-0002-3054-3140,
e-mail: ivan.holotiuk@gmail.com

³ ORCID ID: 0000-0003-1492-5349,
e-mail: halynagirna@gmail.com

⁴ ORCID ID: 0000-0003-3592-2606,
e-mail: grytsyk95@gmail.com

⁵ ORCID ID: 0000-0003-4472-3748,
e-mail: zpopovych@ifnmu.edu.ua

Abstract. The aim. The purpose of the study is aimed at creating and implementing an effective training program that meets the needs of modern medicine and will contribute to improving the qualifications of doctors in the field of diagnosing visual forms of cancer.

Materials and methods. As part of the implementation of the competence approach, as the main principle of new educational standards, as well as the systematic development of clinical thinking among medical professionals, the Department of Oncology of the Ivano-Frankivsk National Medical University strives to ensure the development of practical skills, draw the attention of not only students, but also practicing doctors to the problem of oncological diseases visual localizations, familiarize with the achievements of leading domestic and foreign specialists in this field of medicine, teach how to use this knowledge in practice. In accordance with these requirements, the training program for the advanced training course, thematic improvement "Diagnostics of visual forms of cancer", lasting 78 hours, 2.4 ECTS credits, including both lectures and practical and seminar classes, was drawn up. In the goals and objectives of the educational discipline, the main emphasis is placed on deepening their theoretical knowledge and practical skills in the diagnosis of visual forms of cancer according to modern guidelines based on the existing level of knowledge and skills to improve professional skills.

Results. In the advanced training course on diagnosing visual forms of cancer, a comprehensive educational program was implemented, lasting 78 hours and carrying 2.4 ECTS credits. The curriculum focused on theoretical knowledge and practical skills development, incorporating modern teaching methods such as lectures, seminars, and hands-on exercises with medical simulators.

Participants acquired expertise in early diagnosis of various cancers, emphasizing risk factors and precancerous conditions for each type. Practical skills were honed through the use of tables, situational tasks, and diagnostic devices, fostering a clear understanding of the clinical route for patients with suspected visual cancer forms.

The course extensively covered current health care legislation, norms, and statistics related to cancer incidence and mortality, particularly in the Ivano-Frankivsk region and Ukraine. Special emphasis was placed on recognizing of neglected cancers, contributing to a more comprehensive and proactive approach in addressing critical healthcare challenges.

Educational discussions facilitated the exchange of experiences and opinions, fostering independent thinking and critical evaluation of information. The final stage required participants to demonstrate proficiency in clinical and physical examination methods, interpretation of laboratory results, and morphological verification of oncological diagnoses. The results underscore the program's efficacy in enhancing practical skills and knowledge among medical specialists.

Conclusions. The conclusions of this study indicate the success of the program and indicate an increase in the level of professional skill of the participants, who have acquired the necessary knowledge and skills for effective work in the field of visual cancer diagnosis. The advanced training course "Diagnosis of visual forms of cancer" was developed taking into account modern guidelines and

aimed at deepening the theoretical knowledge and practical skills of doctors.

Keywords: competency-based approach, practical skills, educational process, competencies, oncology,

diagnosis of visual forms of cancer, professional development of doctors, modern teaching methods

Стаття надійшла в редакцію 04.04.2024 р.

Стаття прийнята до друку 18.06.2024 р.

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

DOI: 10.21802/artm.2024.2.30.129
УДК 616-092+616.53-002+616.5.17

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПАТОГЕНЕТИЧНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ ПРИ РОЗАЦЕА ТА ПСОРИАЗІ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Х.Я. Николайчук, І.М.Тороус

*Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра дерматології та венерології,
м.Івано-Франківськ, Україна*

ORCID ID 0000-0001-6708-2926, e-mail: knykolaichuk@ifnmu.edu.ua

ORCID ID 0000-0002-8267-7968, e-mail: itorous@ifnmu.edu.ua

Резюме. Розацеа та псоріаз є хронічними дерматологічними захворюваннями, що суттєво впливають на якість життя пацієнтів. Клінічно вони проявляються по-різному. Проте, як свідчать нещодавні публікації, вони мають ряд спільних патогенетичних ознак, які сприяють хронічному рецидивуючому перебігу. Важливу роль у розвитку обох захворювань відіграють генетичні фактори: псоріаз асоціюється із множинними генетичними алелями та локусами, тоді як розацеа має виражену сімейну схильність до нейрогенного запалення. Екологічні фактори, такі як стрес, ультрафіолетове опромінення, дієта та коморбідні стани також можуть провокувати загострення чи погіршувати перебіг обох захворювань. Важливу роль у патогенезі цих запальних дерматозів відіграє підвищений рівень кателіцидинового пептиду LL-37, що сприяє патологічному запаленню через активацію імунних клітин й активне вироблення прозапальних цитокінів: при псоріазі - вивільненню інтерлейкіну-8 (IL-8) із подальшою гіперпроліферацією кератиноцитів та дією інтерлейкіну-23 (IL-23), який є причиною розвитку запалення в шкірі, первинною ознакою чого є яскраве почервоніння; при розацеа - виробленню таких судинних факторів, як субстанція P і кальцитонін ген-залежний пептид (CGRP), що призводить до активного ангіогенезу і появи стійкої еритеми та телеангіектазій. Більше того, дисрегуляція шкірного мікробіому та порушення бар'єрної функції шкіри, що є чи не основною причиною запалення і, як результат, впливає на важкість перебігу дерматозу, теж тісно пов'язані з рівнем кателіцидину LL-37.

Висновок. Розуміння та подальше вивчення спільних патогенетичних механізмів розацеа та псоріазу, зокрема ролі кателіцидину LL-37, є важливим для діагностики та моніторингу активності запалення при цих захворюваннях, розробки обґрунтованих терапевтичних стратегій. Це може допомогти виявити нові мішені впливу та впровадити ефективні методи системного та топічного лікування як псоріазу, так і розацеа, щоб покращити якість життя таким пацієнтам, підвищити їх задоволеність своєю зовнішністю завдяки відновленню естетичної функції шкіри.

Ключові слова: розацеа, псоріаз, спільні патогенетичні механізми, кателіцидин, LL-37, мікробіом шкіри, еритема, порушення бар'єрної функції шкіри.

Вступ. Розацеа та псоріаз – запальні незаразні дерматози, клінічний перебіг яких на перший погляд не має спільних ознак. Псоріаз переважно проявляється у вигляді інфільтрованих бляшок зі сріблястими лусками на поверхні, що локалізуються в типових місцях [1], а розацеа характеризується «припливами», папуло-пустульозними висипаннями та телеангіектазіями на обличчі [2].

Через хронічний рецидивуючий перебіг обох дерматозів та помітний естетичний дефект, який спричиняє психоемоційне навантаження та соціальний дискомфорт, впливає на міжособистісні стосунки, працездатність та самооцінку, суттєво знижується якість життя таких пацієнтів [1,3]. Тому вирішення цієї проблеми є актуальною і важливою не лише в медичному, а й у соціальному аспектах. Але це не єдина спільна риса зазначених захворювань. Аналіз наукових публікацій останніх років, присвячених дослідженню патогенетичних особливостей псоріазу та розацеа, відкриває чимало фактів та наукових обґрунтувань про те, що розацеа та псоріаз мають подібні механізми

розвитку, які в подальшому впливають на характер перебігу кожного захворювання зокрема.

Деякі спільні елементи патогенезу.

1. LL-37.

Кателіцидиновий пептид LL-37 із протимікробними властивостями, який виробляється епітеліальними клітинами, нині є ключовим гравцем у патогенезі псоріазу та розацеа. Первинно було визнано його роль у вродженому захисті від мікробних патогенів. LL-37 виявляє плейотропну дію на імунні клітини. Він сприяє патологічному запаленню через активацію імунних клітин та вивільнення прозапальних цитокінів [4].

При псоріазі цей пептид надміру експресується в ураженій шкірі і, через активацію Т-хелперів з подальшим вивільненням IL-8 ними, призводить до гіперпроліферації кератиноцитів. Взаємодія із IL-17 активує запальний каскад, характерний при захворюванні [5].

При розацеа порушення регуляції експресії та активності LL-37 призводить до розвитку запалення шкіри та дисфункції судин. Стимулюється

вазодилатція та ангіогенез, що проявляється вираженою, часто стійкою еритемою, посиленням судинним малонком та телеангіектазіями на шкірі центральної частини обличчя. [6, 7]

2. Мікробіом шкіри.

Стан мікробіому шкіри, який тривалий час розглядали лише як індикатор тяжкості перебігу запальних процесів у хворих на розацеа та псоріаз, у сучасній медицині оцінюється по-іншому. Мікробіом шкіри - індивідуальна невидима екосистема мікроорганізмів, які тренують та підтримують імунну систему, першими реагують та відбивають патогенні загрози - відіграє важливу роль у підтриманні шкірного здоров'я та імунного гомеостазу. Дисбіоз запускає запальні реакції, провокуючи хемотаксис нейтрофілів, посилює судинні дисфункції. *Demodex folliculorum*, *Bacillus oleronius*, *Staphylococcus epidermidis*, *Bartonella quintana* – мікроорганізми, які залучені до патофізіології розацеа - підкреслюють складну взаємодію між імунітетом господаря та мікробною колонізацією [8]. При псоріазі значна роль відводиться *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pyogenes*, а власне їх здатності запускати цитокинові запальні каскади різними шляхами. Саме тому кількісний та якісний склад мікробіому шкіри при розацеа та псоріазі напряду корелює з важкістю та симптоматологією захворювання як один із патогенетичних чинників [9,10]. Крім цього, недавні дослідження підкреслюють тісний взаємозв'язок та роль LL-37 у модулюванні мікробіому шкіри і його взаємодії з клітинами вродженого імунітету в патогенезі обох дерматозів [11].

3. Порушення бар'єрної функції шкіри.

Цілісність шкірного покриву забезпечує основну функцію шкіри – захист від патогенних мікроорганізмів, токсинів, фізичних стресорів. Роговий шар підтримує баланс в епідермальному бар'єрі. Але внаслідок підвищеної трансепідермальної втрати води та порушення кислотно-жирового профілю виникає дисфункція шкірного бар'єру, що проявляється сухістю та підвищеною чутливістю шкіри при розацеа і псоріазі [12]. Надмірна «чутливість» шкіри у хворих на розацеа, окрім впливу на перебіг дерматозу, зумовлює певні складнощі із підбором топічних лікувальних засобів.

4. Еритема.

Еритема є постійною основною ознакою обох захворювань. При розацеа це персистуюче почервоніння, переважно в центральній частині обличчя. При псоріазі – вона у потовщених бляшках, що лущаться. Точні механізми її розвитку відрізняються, проте є і перехресні шляхи, що включають нейроваскулярну дисрегуляцію, активацію імунних клітин та вазодилатцію.

При псоріазі еритема в основному зумовлена впливом таких прозапальних цитокинів як фактор некрозу пухлин (TNF-а) та інтерлейкінами-17 та 23 (IL-17, 23), що вивільняються активованими імунними клітинами (Т-хелперами), і спричиняють розширення судин і збільшення кровонаповнення уражених ділянок [1, 12]. При розацеа – подібним чином субстанція Р і кальцитонін ген-залежний пептид (CGRP) через дисрегуляцію нервово-судинної системи та поєднання з

імуноопосередкованим запаленням сприяє стійкій еритемі [2, 8].

5. Генетична схильність та вплив тригерних факторів.

Для обох захворювань спадковий фактор (генетичні характеристики, які успадковуються від батьків і можуть впливати на здоров'я та схильність до розвитку різних патологічних станів) визначений як важливий. Особи із сімейною історією псоріазу чи розацеа мають вищий ризик розвитку цих дерматозів. Для псоріазу встановлена асоціація із множинними генетичними алелями та локусами (HLA-Cw6, HLA-DQ*02:01, CCHCR1, CYP1A1, PSORS1-9) [12, 13], а генетична основа розацеа ще не до кінця вивчена, хоча Deng et al стверджують про генетичну схильність до нейрогенного запалення [14].

Псоріаз та розацеа можуть бути спровоковані або посилені такими факторами, як стрес, надмірний вплив ультрафіолетового випромінювання, харчові погіршеності. Пристрасть до алкоголю, гарячого, прянощів (кориця, ваніль, кофеїн, ніацин-, капсаїцин- та гістаміновмісні продукти) через активацію катіонних каналів транзитного рецепторного потенціалу призводять до нейрогенної вазодилатції, запалення та оксидативного стресу, а це проявляється у вигляді еритеми [13, 15].

Висновок. Попри суттєві відмінності фенотипу, псоріаз та розацеа мають спільні патогенетичні риси складної взаємодії між мікробним дисбіозом, імунними механізмами та запальною відповіддю. Одну із важливих ролей в обох випадках відіграє кателіцидин LL-37, визначення рівня якого може мати велике значення як для оцінки активності захворювання, моніторингу ефективності терапії, так і для виявлення нових терапевтичних мішеней та розробки персоналізованих підходів до лікування розацеа та псоріазу задля покращення якості життя пацієнтів.

Вплив на запалення через модулювання мікробіому шкіри, відновлення захисної функції шкіри та мінімізація впливу тригерів навколишнього середовища є перспективними напрямками менеджменту обох дерматозів.

Перспективи подальших досліджень. Передбачено дослідження взаємозв'язку між рівнем кателіцидину LL-37, бактеріальним заселенням шкіри, функціональним станом шкірного бар'єру та важкістю перебігу дерматозів у пацієнтів із розацеа та псоріазом. На основі отриманих даних планується розробка нових методів діагностики та лікування цих хронічних часто рецидивуючих захворювань.

References.

1. Griffiths, C. E. M., & Barker, J. N. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *The Lancet*. 2019; 394(10196): 139-149. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61128-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61128-3)
2. Galluccio, Giulia, Martina D'Onghia, Dalma Malvaso, Laura Lazzeri, Elisa Cinotti, Giovanni Rubegni, Pietro Rubegni, and Laura Calabrese. Advances in the Pathogenesis and Treatment of Rosacea: A Phenotype-Based Therapeutic Approach. *Cosmetics*. 2024;1:11. <https://doi.org/10.3390/cosmetics11010011>
3. Chang HC, Huang YC, Lien YJ, Chang YS. Association of rosacea with depression and anxiety: a systematic

- review and meta-analysis. *J Affect Disord.* 2021; 299: 239-245. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.12.008>
4. Höpfinger A, Schmid A, Karrasch T, Pankuweit S, Schäffler A, Grote K. Cathelicidin Antimicrobial Peptide Levels in Atherosclerosis and Myocardial Infarction in Mice and Human. *International Journal of Molecular Sciences.* 2024; 25(5):2909. <https://doi.org/10.3390/ijms25052909>
 5. Harden, J. L., Krueger, J. G., & Bowcock, A. M. The immunogenetics of Psoriasis: A comprehensive review. *Journal of Autoimmunity.* 2020;98, 50-61.
 6. Kenshi Yamasaki¹ and Richard L. Gallo . Rosacea as a Disease of Cathelicidins and Skin Innate Immunity. *J Investigative Dermatology Symposium proceedings.* 2011; 15(1):12-15. <https://doi.org/10.1038/jidsymp.2011.4>
 7. Steinhoff, M., Schaubert, J., & Leyden, J. J. New insights into rosacea pathophysiology: a review of recent findings. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2020;83(5): 1495-1504 <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.04.045>
 8. Ferčec, I., Lugović-Mihić, L., Tambić-Andrašević, A., Česić, D., Grginić, A. G., Bešlić, I., Mravak-Stipetić, M., Mihatov-Stefanović, I., Buntić, A. M., & Čivljak, R. Features of the Skin Microbiota in Common Inflammatory Skin Diseases. *Life (Basel, Switzerland).*2021; 11(9): 962. <https://doi.org/10.3390/life11090962>
 9. Zhu, W., Hamblin, M. R., & Wen, X. Role of the skin microbiota and intestinal microbiome in rosacea. *Frontiers in microbiology.* 2023; 14:1108661. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1108661>
 10. Šuler Baglama, Š., & Trčko, K. Skin and gut microbiota dysbiosis in autoimmune and inflammatory skin diseases. *Acta dermatovenerologica Alpina, Pannonica, et Adriatica.* 2022;31(3): 105–109. DOI: 10.15570/actaapa.2022.16
 11. Logger, J. G. M., Driessen, R. J. B., de Jong, E. M. G. J., & van Erp, P. E. J. Value of GPSkin for the measurement of skin barrier impairment and for monitoring of rosacea treatment in daily practice. *Skin research and technology: official journal of International Society for Bioengineering and the Skin (ISBS) [and] International Society for Digital Imaging of Skin (ISDIS) [and] International Society for Skin Imaging (ISSI).*2021; 27(1): 15–23. <https://doi.org/10.1111/srt.12900>
 12. Armstrong AW, Read C. Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis: A Review. *JAMA.* 2020;323(19):1945–1960. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4006>
 13. Kamiya K, Kishimoto M, Sugai J, et al. Risk Factors for the Development of Psoriasis. *Int J Mol Sci.* 2019;20(18):4347. <https://doi.org/10.3390/ijms20184347>
 14. Deng, Z., Chen, M., Zhao, Z., Xiao, W., Liu, T., Peng, Q., & Li, J. Whole genome sequencing identifies genetic variants associated with neurogenic inflammation in rosacea. *Nature Communications.* 2023; 14(1): 3958.
 15. Alia, E., & Feng, H. Rosacea pathogenesis, common triggers, and dietary role: The cause, the trigger, and the positive effects of different foods. *Clinics in*

*Dermatology.*2022; 40(2):122-127. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2021.10.004>

UDC 616-092+616.53-002+616.5.17

**COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF
PATHOGENIC FEATURES IN ROSACEA AND
PSORIASIS
(LITERATURE REVIEW)**

Kh.Ya. Nykolaichuk, I.M. Torous

*Ivano-Frankivsk National Medical University,
Dermatology and Venereology Department,
Ivano-Frankivsk, Ukraine
ORCID ID 0000-0001-6708-2926,
e-mail: knykolaichuk@ifnmu.edu.ua
ORCID ID 0000-0002-8267-7968,
e-mail: itorous@ifnmu.edu.ua*

Abstract. Rosacea and psoriasis are widespread chronic dermatological diseases with a notable impact on the quality of life, causing a significant psycho-emotional burden on such patients in the form of anxiety, depression, social maladjustment, and low self-esteem. They manifest themselves in different ways, and at first glance, it is not easy to understand what they can have in common. However, recent scientific advances and publications evidence testify some similar underlying pathogenetic features that significantly contribute to a chronic recurrent course of these dermatoses. Genetic factors (characteristics that are inherited from our parents) play a considerable role in developing both diseases: psoriasis is associated with multiple genetic alleles and loci, while rosacea has a pronounced familial predisposition to neurogenic inflammation. In addition, such environmental factors as various types of stress, UV exposure, diet with a spicy and alcohol predominance, and comorbidities can also exacerbate or worsen both diseases.

An increased level of the cathelicidin peptide LL-37A plays an essential role in the pathogenesis of these inflammatory dermatoses, which weighty contributes to pathological inflammation through the stimulation of immune cells and the active production of pro-inflammatory cytokines: in psoriasis - the release of interleukin-8 (IL-8) with subsequent hyperproliferation of keratinocytes dominates, and the action of interleukin-23 (IL-23), that causes the prompt development of inflammation in the skin, the primary sign of which is marked redness; in rosacea - the production of such vascular factors as substance P and calcitonin gene-dependent peptide (CGRP), which leads to notable resistant vasodilatation, active angiogenesis and the appearance of persistent erythema and telangiectasias.

Moreover, dysregulation of the skin microbiome, a unique invisible ecosystem of living microorganisms that are the first to respond to pathogen attacks, and disruption of the skin barrier function, due to increased transepidermal water loss, are almost the principal causes of inflammation, dryness, and excessive skin sensitivity. As a result, it significantly affects the severity of the dermatoses course. A close relationship between these processes and the level of cathelicidin LL-37 is confirmed.

Influence on inflammation through modulation of the skin microbiome, restoration of the skin's protective function,

and minimization of environmental triggers are promising directions for both dermatoses management.

Conclusion. Rosacea and psoriasis share several common pathogenetic mechanisms, including chronic inflammation, immune disorders, genetic predisposition, and exposure to external triggers. Nowadays, a deep understanding of the intricate interplay of immune dysregulation, inflammatory mediators, and microbial factors and further study of the common pathogenetic mechanisms of these dermatoses, in particular the role of cathelicidin LL-37, is crucial for the diagnosis and monitoring of

inflammatory activity in both conditions and the development of justified therapeutic strategies. It can help identify new targets and introduce effective systemic and topical treatment schemes for psoriasis and rosacea, mitigating inflammation and restoring skin homeostasis. It will improve the quality of life for such patients, and the aesthetic skin function retrieval will increase satisfaction with their appearance.

Keywords: rosacea, psoriasis, common pathogenetic pathways, cathelicidin, LL-37, skin microbiome, erythema, skin barrier dysfunction.

Стаття надійшла в редакцію 04.06.2024 р.

Стаття прийнята до друку 18.06.2024 р.

DOI: 10.21802/artm.2024.2.30.133
УДК 615.001.76:611.711**ІННОВАЦІЙНІ МЕТОДИ ФІЗИЧНОЇ ТЕРАПІЇ ПРИ СКОЛІОЗІ**

О.В. Семенчук, Н.Є. Нестерчук, І.О. Михайлова, Є.А. Довніч, О.С. Ярмошевич, О.Ю. Серков

Національний університет водного господарства та природокористування, Навчально-науковий інститут охорони здоров'я, кафедра фізичної терапії, ерготерапії, кафедра теорії та методики фізичного виховання м. Рівне, Україна

ORCID: 0009-0008-5475-0217, e-mail: o.v.semenchuk@nuwm.edu.ua

ORCID ID: 0000-0003-2199-3403, e-mail: n.e.nesterchuk@nuwm.edu.ua

ORCID ID: 0000-0003-0514-505X, e-mail: i.o.mykhailova@nuwm.edu.ua

ORCID ID: 0009-0009-5953-5169, e-mail: e.a.dovnich@nuwm.edu.ua

ORCID: 0009-0003-5747-643X, e-mail: o.s.yarmoshevyh@nuwm.edu.ua

ORCID ID: 0009-0009-2490-792X, e-mail: o.y.sierkov@nuwm.edu.ua

Резюме. Сколіоз є одним з найбільш поширених ортопедичних захворювань. Своєчасна діагностика та ефективна реабілітація можуть значно покращити стан пацієнтів зі сколіозом, дозволяючи їм вести повноцінне життя.

Мета – проаналізувати та систематизувати інноваційні методи фізичної терапії сколіозу.

Методи. Для досягнення цілей дослідження були проведені аналіз наукової літератури та систематизація інформації з використанням таких електронних баз даних, як: PubMed, Google Scholar та інших.

Результати дослідження. На сьогоднішній день існує ряд інноваційних методів фізичної терапії при сколіозі. Метод Шрот – використовуються спеціальні дихальні техніки, які сприяють вирівнюванню ребер та покращенню функції легенів. Метод біологічного зворотного зв'язку допомагає пацієнтам отримувати зворотний зв'язок у режимі реального часу про стан їхнього хребта та м'язів. Метод віртуальної реальності передбачає створення інтерактивних віртуальних середовищ, де пацієнти можуть повністю зануритися в процес реабілітації. Роботизовані екзоскелети представлені у вигляді зовнішніх механічних конструкцій, які одягаються на тіло пацієнта і допомагають підтримувати правильну поставу та коригувати деформації хребта. Використання 3D-друкування дозволяє створювати індивідуалізовані ортези та корсети, які відповідають анатомічним особливостям пацієнта. Метод функціональної реабілітації за допомогою тренажерів базується на використанні спеціально розроблених тренажерів, що дозволяють здійснювати комплексну фізичну терапію, спрямовану на корекцію сколіозу. Основні переваги інноваційних технологій над традиційними методами: покращення усвідомлення власного тіла пацієнтом, завдяки чому досягається довгостроковий результат, більш захопливий та ігровий підхід до реабілітації, активне залучення пацієнта до самостійного виконання вправ та контролю за своїм станом.

Висновки. Інноваційні технології фізичної терапії при сколіозі відкривають нові можливості для лікування цього захворювання. Використання сучасних методів забезпечує ефективну корекцію викривлення хребта, підвищує якість лікування та покращує життя пацієнтів.

Ключові слова: сколіоз, інноваційні методи, інноваційні технології, метод SCHROTH, технології біологічного зворотного зв'язку, технології віртуальної реальності, роботизовані екзоскелети, біомеханічна корекція, тренажери.

Вступ. Сколіоз характеризується бічним викривленням хребта, що може призводити до серйозних медичних і функціональних ускладнень. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, близько 2–3% населення Землі страждають від різних форм цього захворювання. Викривлення хребта не тільки впливає на фізичне здоров'я, але й знижує якість життя людини загалом, що зумовлює актуальність пошуків інноваційних методів для лікування та реабілітації сколіозу.

Обґрунтування дослідження. Сколіоз є одним з найбільш поширених ортопедичних захворювань, що вражає опорно-руховий апарат людини. Особливо актуальною ця проблема є в сучасному світі, де люди ведуть малорухливий спосіб життя, багато часу проводять за комп'ютерами та гаджетами, що негативно позначається на стані їхнього хребта. Своєчасна діагностика та ефективна реабілітація можуть значно

покращити стан пацієнтів зі сколіозом, дозволяючи їм вести повноцінне життя. Тому пошук нових, інноваційних методів фізичної терапії при сколіозі є важливим завданням сучасної медицини та реабілітології. Ці методи мають на меті не лише коригування кривизни хребта, а й комплексне відновлення функцій опорно-рухового апарату для підвищення якості життя пацієнтів.

Мета дослідження проаналізувати та систематизувати інноваційні методи фізичної терапії сколіозу.

Методи дослідження для досягнення цілей дослідження були проведені аналіз наукової літератури та систематизація інформації з використанням таких електронних баз даних, як: PubMed, Google Scholar та інших.

Результати дослідження. Сколіоз – це захворювання опорно-рухового апарату, при якому наявне

викривлення хребта у фронтальній площині з обертанням хребців навколо своєї вертикальної осі, у результаті чого відбувається деформація та асиметрія грудної клітки, що викликає стискання і зміщення внутрішніх органів, а також функціональні порушення в їх роботі [1]. Серед причин, що спричиняють появу сколіозу, зазначають різні фактори навколишнього середовища та індивідуального розвитку. Найбільш поширеними причинами є недоліки рухової активності та гіподинамії і, як наслідок, недостатній розвиток зв'язкового-м'язового апарату: слабкість м'язів тулуба, спини та черевного преса [2]. Традиційно консервативне лікування сколіозу полягає у застосуванні індивідуально підбраного комплексу лікувальних вправ, масажу, використання корегуючих ортезів для жорсткої тимчасової чи цілодобової фіксації вразених

сколіозом зон та санаторно-курортне лікування [3,4]. Ці методи довели свою ефективність та широко застосовуються у практиці реабілітації пацієнтів зі сколіозом. Однак з розвитком науки та технологій виникає потреба в пошуку нових підходів до фізичної терапії, які зможуть забезпечити більш комплексне та ефективне лікування такої патології.

На сьогоднішній день існує ряд інноваційних методів фізичної терапії при сколіозі, серед яких на особливу увагу заслуговують: метод SCHROTH, технології біологічного зворотного зв'язку (БЗЗ), технології віртуальної реальності (VR), застосування роботизованих екзоскелетів, біомеханічна корекція за допомогою 3D-друку, метод функціональної реабілітації за допомогою тренажерів. Розглянемо кожен з цих підходів лікування детальніше.



Рис. 1. Інноваційні засоби фізичної терапії пацієнтів зі сколіозом

Метод Шрот (Schroth Method) – це спеціалізована фізична терапія, розроблена для лікування сколіозу. Цей метод був створений Катаріною Шрот у Німеччині на початку 20-го століття і з тих пір отримав широке визнання серед фахівців з лікування сколіозу.

Основні переваги методу Шрот:

✓ Індивідуальний підхід – врахування специфіки викривлення хребта та його ступінь.

✓ Тривимірні корекції – корекцію бічного викривлення; зменшення торсії хребців; відновлення природного вигину хребта у фронтальній, сагітальній та горизонтальній площинах.

✓ Дихальні вправи - використання спеціальних дихальних технік, які сприяють вирівнюванню ребер та покращенню функції легенів за допомогою дихання в увігнуту сторону грудної клітки для розширення здавлених ділянок.

✓ М'язова активація та стабілізація – вправи, спрямовані на зміцнення слабких м'язів та розтягнення напружених, допомагають стабілізувати хребет і покращити поставу.

✓ Корекція постави у повсякденному житті – пацієнти навчаються застосовувати корекційні принципи під час виконання повсякденних дій, щоб підтримувати правильну поставу та мінімізувати прогресування сколіозу [5, 6].

Метод біологічного зворотного зв'язку (biofeedback) при сколіозі використовується для навчання пацієнтів контролювати свої м'язи і покращувати поставу шляхом надання їм реальної інформації про фізіологічні процеси їхнього тіла. Цей метод допомагає пацієнтам отримувати зворотний зв'язок у режимі реального часу про стан їхнього хребта та м'язів, що дозволяє їм коригувати положення тіла і м'язові зусилля для досягнення більш правильної постави.

Основні аспекти методу біологічного зворотного зв'язку при сколіозі:

✓ Моніторинг фізіологічних параметрів – за допомогою спеціальних датчиків, прикріплених до тіла пацієнта, збираються дані про м'язову активність (електроміографія), положення тіла, дихання та інші фізіологічні параметри.

✓ Візуальний та звуковий зворотний зв'язок – зібрані дані виводяться на екран у вигляді графіків, зображень або аудіосигналів, що допомагає пацієнту бачити і чути, як працюють його м'язи та як розташований його хребет під час вправ або повсякденної активності.

✓ Корекція рухів та постави – отримуючи зворотний зв'язок, пацієнт може свідомо коригувати свої рухи, положення тіла та м'язові зусилля. Це дозволяє навчитися підтримувати правильну поставу і м'язовий баланс навіть без постійного нагляду терапевта.

✓ Персоналізовані тренувальні програми – метод біологічного зворотного зв'язку дозволяє розробляти індивідуальні програми тренувань, які враховують особливості кожного пацієнта. Це забезпечує більш ефективну та цілеспрямовану терапію [7].

Переваги методу біологічного зворотного зв'язку при сколіозі:

✓ Покращення усвідомленості тіла – пацієнти вчаться краще розуміти та контролювати свої рухи і положення тіла.

✓ Активна участь пацієнта у лікуванні –

зворотний зв'язок стимулює пацієнтів до активної участі у процесі лікування, що підвищує ефективність терапії.

✓ Індивідуалізація терапії – програми тренувань можуть бути адаптовані під конкретні потреби та стан пацієнта.

✓ Зменшення болю та дискомфорту – корекція постави та зміцнення м'язів може допомогти зменшити больові відчуття та дискомфорт, пов'язані зі сколіозом [8].

Технології віртуальної реальності (VR) – передбачає створення інтерактивних віртуальних середовищ, де пацієнти можуть повністю зануритися у процес реабілітації, сприймаючи його як захопливу гру, а не рутинні терапевтичні вправи. У віртуальній реальності пропонуються спеціально розроблені ігрові вправи, спрямовані на корекцію постави, зміцнення м'язів спини та розвиток координації рухів. Ці ігри стимулюють активну участь, підвищують мотивацію та дозволяють досягати терапевтичних цілей у захоплюючій формі. Крім того, віртуальна реальність може інтегруватися з технологіями біологічного зворотного зв'язку, надаючи пацієнтам візуальну та звукову інформацію про стан їхнього тіла. Це допомагає їм усвідомлювати власні рухи, м'язові зусилля та постануральні порушення, а також навчитися свідомо контролювати та коригувати їх прямо у віртуальному середовищі [9].

Використання **роботизованих екзоскелетів** також є одним із інноваційних методів фізичної терапії при сколіозі. Екзоскелети - це зовнішні механічні конструкції, які одягаються на тіло пацієнта і допомагають підтримувати правильну поставу та коригувати деформації хребта. Сучасні екзоскелети обладнані сенсорами, які відстежують рухи пацієнта і автоматично коригують положення його тіла. Вони застосовують спеціальні алгоритми для постійного моніторингу стану хребта і виявлення відхилень від нормальної постави. Підтримуючи необхідну поставу, екзоскелети розвантажують спину пацієнта і зменшують навантаження на м'язи. Крім того, екзоскелети можуть бути інтегровані з віртуальною реальністю, створюючи ігрові та інтерактивні середовища для терапії. Це дозволяє робити заняття більш захопливими та мотивувати пацієнтів до активної участі у відновному процесі [10].

Біомеханічна корекція за допомогою 3D-друку дозволяє створювати індивідуалізовані ортези та корсети, які точно відповідають анатомічним особливостям пацієнта. Ця технологія значно підвищує ефективність корекції сколіозу та забезпечує комфорт пацієнта під час носіння. Завдяки 3D-друку можна виготовляти ортези та корсети з високою точністю, враховуючи унікальні вигини та контури хребта кожного пацієнта. Це не лише покращує відповідність ортопедичних пристроїв, але й сприяє кращій стабілізації хребта. 3D-друк також дозволяє створювати легші та більш естетично привабливі конструкції. Традиційні методи виготовлення корсетів часто обмежені у варіативності дизайну та матеріалів, що може призводити до дискомфорту і небажання їх носити. З використанням 3D-друку можна застосовувати сучасні матеріали, які забезпечують оптимальне поєднання міцності, легкості та повітропроникності. Це робить носіння

корсету менш обтяжливим та підвищує прихильність пацієнтів до лікування [11].

Таким чином, використання 3D-друкування в ортопедії відкриває нові можливості для персоналізованого лікування сколіозу, забезпечуючи високу точність, комфорт та ефективність терапії. Це сприяє поліпшенню якості життя пацієнтів та підвищенню результативності лікування.

Метод функціональної реабілітації за допомогою тренажерів базується на використанні спеціально розроблених тренажерів, що дозволяють здійснювати комплексну фізичну терапію, спрямовану на корекцію сколіозу. Цей підхід дозволяє індивідуалізувати терапію для кожного пацієнта, враховуючи його особливості та ступінь вираження захворювання, що сприяє більш ефективному та безпечному лікуванню.

Основні аспекти методу функціональної реабілітації за допомогою тренажерів:

✓ Індивідуальний підхід – врахування ступеня викривлення хребта, фізичну підготовку, вік та інші особливості пацієнта, кожен пацієнт отримує оптимальне навантаження, що сприяє ефективнішій корекції постави.

✓ Комплексна терапія – тренажери забезпечують можливість виконувати різноманітні вправи, які спрямовані на зміцнення м'язів спини, корекцію викривлення хребта та покращення загальної фізичної

форми.

✓ Безпека і контроль – сучасні тренажери оснащені системами контролю та безпеки, які дозволяють пацієнту виконувати вправи під постійним наглядом спеціаліста або самостійно, але з мінімальним ризиком травм.

✓ Мотивація пацієнта – інтерактивні функції, можливість відстеження прогресу та досягнення нових результатів сприяють активнішій участі у процесі реабілітації.

✓ Технологічна підтримка – деякі тренажери можуть бути інтегровані з цифровими технологіями, такими як віртуальна реальність або системи біологічного зворотного зв'язку. Це дозволяє пацієнтам отримувати візуальний і звуковий зворотний зв'язок про правильність виконання вправ, що сприяє швидшому і ефективнішому навчанню правильним рухам і позиціям.

✓ Покращення загального стану здоров'я – регулярні заняття на тренажерах допомагають не тільки коригувати викривлення хребта, але й покращувати загальний стан здоров'я пацієнта. Це включає підвищення витривалості, зміцнення серцево-судинної системи, зниження рівня стресу та покращення психоемоційного стану [12].

Таким чином, враховуючи усе вищезазначене, можна виділити основні переваги інноваційних технологій над традиційними методами (таб. 1).

Таблиця 1

Переваги інноваційних технологій

Традиційні технології	Інноваційні технології
<i>Не завжди забезпечують довгострокове усунення проблеми сколіозу. Часто у пацієнтів спостерігається повернення симптомів після закінчення курсу лікування, що вказує на необхідність пошуку більш комплексних та дієвих підходів.</i>	Покращують усвідомленість власного тіла: пацієнти вчаться краще розуміти та контролювати свої рухи і положення тіла. Таким чином <i>досягається довгостроковий результат.</i>
<i>Можуть бути сприйняті як рутинні та нудні пацієнтами, особливо дітьми та підлітками. Це може негативно позначатися на мотивації та прихильності до лікування, що знижує його ефективність.</i>	На відміну від рутинних терапевтичних вправ, інноваційні методи пропонують пацієнтам, особливо дітям та підліткам, <i>більш захопливий та ігровий підхід до реабілітації.</i> Занурення у віртуальну реальність, взаємодія з роботизованими системами та отримання зворотного зв'язку у режимі реального часу утримують увагу пацієнтів та підвищують їхню мотивацію до активної участі у лікувальному процесі. Це, у свою чергу, сприяє кращому досягненню терапевтичних цілей.
<i>Часто вимагають пасивної участі пацієнта, коли фізичний терапевт виконує маніпуляції чи процедури.</i>	<i>Активно залучають пацієнта до самостійного виконання вправ та контролю за своїм станом,</i> таким чином підвищуючи мотивацію та відповідальність пацієнта за результати лікування

Обговорення результатів. Результати нашого дослідження демонструють значні переваги інноваційних методів фізичної терапії щодо корекції та лікування сколіозу. Ми порівняли традиційні методи з використанням біологічного зворотного зв'язку (biofeedback), технологій віртуальної реальності (VR) та функціональної реабілітації за допомогою тренажерів. Наші дані свідчать про те, що ці інноваційні підходи можуть суттєво підвищити ефективність лікування сколіозу, покращуючи фізичні показники, зменшуючи біль і підвищуючи якість життя пацієнтів.

Метод Шрот є одним з найбільш досліджених

та визнаних немедикаментозних підходів до лікування сколіозу. Дослідження показують, що цей метод може ефективно зменшити кут викривлення (кут Кобба), покращити симетрію тіла, збільшити життєву ємність легенів та зменшити біль у спині. Метод Шрот використовується як самостійно, так і в поєднанні з іншими методами лікування, такими як носіння корсетів або післяопераційна реабілітація. Завдяки комплексному підходу та індивідуалізації лікування, метод Шрот допомагає пацієнтам зі сколіозом досягти кращих результатів та покращити якість життя.

Goga Bogdan та інші зазначили, що існуючі

дослідження консервативного лікування сколіозу надають недостатньо даних для його обґрунтування. Поряд з цим метод Шрота пропонує багатообіцяючі результати, пов'язані з ефективністю зупинки прогресування захворювання та корекції деформації хребта. Науковці проаналізували 15 випадків підліткового ідіопатичного сколіозу. Їх програма консервативного лікування складалася з індивідуально підібраних вправ за Шротом для специфічної функціональної діагностики цього методу. Програма виконувалася 3 рази на тиждень у клініці та 3 рази на тиждень вдома у пацієнта. Обстеження включало оцінку виконання тесту «відштовхування кінчиками пальців від підлоги» у сагітальній та фронтальній площинах на початку терапії та через 6 місяців. Результати дослідження показали, що терапія за Шротом може покращити активний діапазон руху хребта [13].

Використання методу біологічного зворотного зв'язку у корекції сколіозу забезпечує комплексний підхід до лікування, орієнтований як на фізичні, так і на психологічні аспекти стану пацієнта. Завдяки покращенню постави, зменшенню болю та підвищенню фізичної активності пацієнти можуть відчувати загальне покращення якості життя.

Mei-chun Cheung та інші провели пілотне дослідження, яке було спрямоване на вивчення використання програми тренування постави з біологічним зворотним зв'язком за допомогою поверхневої електроміографії у підлітків з легким сколіозом для зменшення асиметрії в роботі параспінальних м'язів і контролю над прогресуванням викривлення. Взяли участь сім дівчат-підлітків (вік 12-14 років) з легким ступенем сколіозу. Учасниці отримали 30 індивідуально розроблених сеансів тренінгу постави з біологічним зворотним зв'язком з частотою один-два сеанси на тиждень протягом приблизно 6 місяців. Після тренувань всі сім підлітків досягли відносно більш симетричної параспінальної м'язової активності. У двох підлітків викривлення хребта зменшилося на $5,7^\circ$ і $5,6^\circ$ відповідно [7].

Використання VR у корекції сколіозу пропонує комплексний підхід, який поєднує фізичну терапію із сучасними технологіями, роблячи процес лікування більш ефективним, безпечним і мотивуючим. VR може забезпечити релаксаційні та медитативні програми, які знижують рівень стресу та сприяють загальному психологічному благополуччю пацієнта. Це особливо важливо для дітей та підлітків, які можуть відчувати емоційний стрес від свого стану. VR-технології можуть використовуватися для віддаленого консультування та тренувань, що робить їх зручними для пацієнтів, які живуть далеко від медичних центрів.

Igor Andrade Moraes та інші провели дослідження, яке довело ефективність застосування VR у корекції сколіозу. Дві групи з 11 учнів віком від 11 до 13 років виконували запропоновану терапію в різних контекстах. Експериментальна група виконувала коригувальні позиції, які використовують для постуральної та фізичної підготовки, за допомогою віртуального інтерфейсу з ефектом занурення. Навпаки, контрольна група виконала той самий коригуючий протокол без допомоги віртуального інтерфейсу з ефектом занурення. При порівнянні результатів обох

груп після 3 сеансів було виявлено значні відмінності: експериментальна група демонструвала кращі результати, ніж контрольна [14].

Поєднання роботизованих технологій з іншими інноваційними методами фізичної терапії значно підвищує ефективність лікування сколіозу. Деформація хребта зазвичай лікується за допомогою корсета, який фіксується навколо тулуба і стегон для виправлення аномального вигину хребта. Хоча було доведено, що корсети уповільнюють прогресування аномальних викривлень хребта, сучасні корсети накладають ряд обмежень через свою жорстку, статичну і бездатчикову конструкцію: сили і моменти, що створюються корсетом, не можуть бути виміряні або модульовані, і тривимірна скутість людського тулуба не була охарактеризована – це може бути важливими факторами, який слід враховувати при лікуванні за допомогою корсетів. Joon-Hyuk Park та інші вирішили ці проблеми за допомогою роботизованого екзоскелета хребта (RoSE), здатного контролювати положення/орієнтацію певних ділянок тулуба людини, одночасно вимірюючи сили/моменти, що діють на тіло. Вісім здорових людей і двоє людей з деформацією хребта взяли участь у дослідженні для визначення тривимірної скутості їхнього тулуба. Результати показують, що тривимірна скутість людського тулуба може бути охарактеризована за допомогою RoSE, і вказують на те, що деформації хребта спричиняють характеристики скутості тулуба, які значно відрізняються від характеристик здорових суб'єктів. Ці характеристики є криволінійно-специфічними і мають виражену асиметрію. Ці результати відкривають можливість для розробки корсетів для хребта, що враховують специфічні для пацієнта характеристики скутості тулуба, а також потенціал для нових втручань з використанням динамічної модуляції тривимірних сил для лікування деформацій хребта [15].

3D-друк дає можливість швидко і недорого виготовляти прототипи і проводити необхідні коригування перед фінальним виготовленням ортезів або корсетів. Це особливо важливо для дітей та підлітків, у яких хребет може швидко змінюватися у процесі росту. Технологія 3D-друкування дозволяє швидко реагувати на ці зміни і вчасно адаптувати ортопедичні пристрої під нові анатомічні параметри. Метод функціональної реабілітації за допомогою тренажерів пропонує комплексний та ефективний підхід до корекції сколіозу, поєднуючи фізичні тренування з мотивацією та індивідуальним підходом. Успіхи в тренуваннях і позитивна динаміка можуть сприяти підвищенню самооцінки пацієнтів та їх впевненості у можливості подолати захворювання, що є важливим психологічним аспектом реабілітації.

Висновки. Інноваційні технології фізичної терапії при сколіозі відкривають нові можливості для лікування цього захворювання. Використання сучасних методів, таких як метод Schroth, технології біологічного зворотного зв'язку (БЗЗ), віртуальної реальності (VR), роботизованих екзоскелетів, біомеханічна корекція за допомогою 3D-друку та функціональна реабілітація за допомогою тренажерів, забезпечує ефективну корекцію викривлення хребта, підвищує якість лікування та покращує життя пацієнтів. Ці

інноваційні підходи варто розглядати як перспективні напрямки розвитку фізичної терапії при сколіозі для підвищення ефективності лікування та покращення результатів.

References.

- Nahorna O, Melnyk O. Fizychna rehabilitatsiia ditei, khvorykh na skolioz Physical rehabilitation of children with scoliosis. R&R [internet]. 23, Veresen URL: <https://health.nuwm.edu.ua/index.php/rehabilitation/article/view/62>
- Nesterchuk N. Osnovni aspekty fizychnoi rehabilitatsii ditei zi skoliozom / N. Nesterchuk, K. Matsyshyna, I. Hryhus, D. Skalski // Medycyna I zdrowie. Wybrane aspekty ratownictwa. Redakcja naukowa. Tom 3. Gdynia – Gdańsk – Starogard Gdański. 2018. S.65-74
- Hamma TV, Hryhus IM, Orel IO, Hirak AM. Fizychna terapiia ditei vikom 10-12 rokiv zi skoliozom II stupenia. R&R [internet]. 06, Lypen 2022 URL: <https://doi.org/10.32782/2522-1795.2022.11.1>
- Kostiuk M., Nesterchuk N., Skalski D. Zastosuvannia fizychnoi rehabilitatsii pry skoliozi I-II stupeniv. Fizychna terapiia, zdorovia, fizychna kultura ta pedahohika. Monohrafiia. Rivne. 2021. S. 23-26
- Kwan, K. Y. H., Cheng, A. C. S., Koh, H. Y., Chiu, A. Y. Y., & Cheung, K. M. C. (2017). Effectiveness of Schroth exercises during bracing in adolescent idiopathic scoliosis: results from a preliminary study-SOSORT Award 2017 Winner. *Scoliosis Spinal Disord.* 12:32. <https://doi.org/10.1186/s13013-017-0148-1>
- Larni, Y., Mohsenifar, H., Ghandhari, H., & Salehi, R. (2022). The effectiveness of Schroth exercises added to the brace on the postural control of adolescents with idiopathic scoliosis: Case series. *Ann Med Surg (Lond).* 84:104893. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2022.104893>
- Cheung, Mei-chun, Joanne Yip, Janelle S. K. Lai, "Biofeedback Posture Training for Adolescents with Mild Scoliosis", *BioMed Research International*, vol. 2022, Article ID 5918698, 8 pages, 2022. <https://doi.org/10.1155/2022/5918698>
- M. S. Schwartz and F. Andrasik, *Biofeedback: A Practitioner's Guide*, The Guilford Press, New York, 4th edition, 2017.
- Shepel AI, Horoshko VI. Vykorystannia innovatsiinykh metodyk virtualnoi realnosti u fizychnii terapii patsientiv iz travmamy oporno-rukhovero aparatu. R&R [internet]. 29, Hruden 2023 <https://doi.org/10.32782/2522-1795.2023.17.18>
- Popadiukha, Yu. A. (2016). Reabilitatsiini ekzoskelety – suchasnist i perspektyvy zastosuvannia. *Molodizhnyi naukovyi visnyk Skhidnoievropeiskoho natsionalnoho universytetu imeni Lesi Ukrainky. Fizychno vykhovannia i sport*, (24), 67-90.
- Shin, Geum-Dong, Kim, Seong-Gil, & Kim, Kyoung. (2022). Reliability and Validity of Angle of Trunk Rotation Measurement Using Smartphone and 3D Printing Technology in Scoliosis. *The Journal of Korean Physical Therapy.* 34, 283-291. <https://doi.org/10.18857/jkpt.2022.34.6.283>
- Krupa V., Antonetska, N., & Matviichuk V. (2023). Osoblyvosti zastosuvannia kompleksnoi fizychnoi terapii u ditei pry porushenni oporno-rukhovero aparatu. *Scientific Collection «InterConf»*, (142), 162–167. URL <https://archive.interconf.center/index.php/conference-proceeding/article/view/2355>
- Bogdan Goga, Corina Predescu, Sergiu Mitroi Effects of schroth physiotherapy method on active range of motion of the spine. *Physical Education, Sport and Kinetotherapy Journal*, Volume 61, Issue 1, 103-116 <https://doi.org/10.35189/dpeskj.2022.61.1.9>
- Moraes, Í.A., Cardoso, A., Soares, A.B. et al. Combining immersive virtual reality and postural therapy for scoliosis treatment and prevention in children. *Res. Biomed. Eng.* 38, 1003–1016 (2022). <https://doi.org/10.1007/s42600-022-00235-x>
- J. -H. Park, P. R. Stegall, D. P. Roye and S. K. Agrawal, "Robotic Spine Exoskeleton (RoSE): Characterizing the 3-D Stiffness of the Human Torso in the Treatment of Spine Deformity," in *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*, vol. 26, no. 5, pp. 1026-1035, May 2018, doi: 10.1109/TNSRE.2018.2821652.

UDC 615.001.76:611.711

INNOVATIVE METHODS OF PHYSICAL THERAPY FOR SCOLIOSIS

O.V. Semenchuk, N. E. Nesterchuk, I. O. Mykhailova, E. A. Dovnich, O. S. Yarmoshevykh, O. Yu. Sierkov

The National University of Water and Environmental Engineering, The Institute of Health Care, Department of Physical Therapy and Occupational Therapy, Department of Theory and Methodology of Physical Education, Rivne, Ukraine

ORCID: 0009-0008-5475-0217,
e-mail: o.v.semenchuk@nuwm.edu.ua
ORCID ID: 0000-0003-2199-3403,
e-mail: n.e.nesterchuk@nuwm.edu.ua
ORCID ID: 0000-0003-0514-505X,
e-mail: i.o.mykhailova@nuwm.edu.ua
ORCID ID: 0009-0009-5953-5169,
e-mail: e.a.dovnich@nuwm.edu.ua
ORCID: 0009-0003-5747-643X,
e-mail: o.s.yarmoshevykh@nuwm.edu.ua
ORCID ID: 0009-0009-2490-792X,
e-mail: o.y.sierkov@nuwm.edu.ua

Abstract. Scoliosis is one of the most common orthopaedic diseases affecting the human musculoskeletal system. Timely diagnosis and effective rehabilitation can significantly improve the condition of patients with scoliosis, allowing them to lead a full life.

Purpose – analyse and systematize innovative methods of physical therapy for scoliosis.

Materials and methods. To achieve the objectives of the study, the researchers analysed scientific literature and systematised information using electronic databases such as PubMed, Google Scholar and others.

Research results. To date, there are a number of innovative methods of physical therapy for scoliosis, among which special attention should be paid to: the SCHROTH method, biofeedback technology (BFT), virtual reality (VR) technology, the use of robotic

exoskeletons, biomechanical correction using 3D printing, and the method of functional rehabilitation using simulators.

The Schroth Method is a specialised physical therapy designed to treat scoliosis. This method uses special breathing techniques to help align the ribs and improve lung function. Exercises are also used to strengthen weak muscles and stretch tense ones, helping to stabilise the spine and improve posture.

The biofeedback method helps patients receive real-time feedback on the condition of their spine and muscles, allowing them to adjust their body position and muscle effort to achieve a more correct posture.

The virtual reality method involves the creation of interactive virtual environments where patients can fully immerse themselves in the rehabilitation process, perceiving it as an exciting game rather than routine therapeutic exercises.

One of the innovative methods of physical therapy for scoliosis is the use of robotic exoskeletons. Exoskeletons are external mechanical structures that are worn on the patient's body and help maintain correct posture and correct spinal deformities. Modern exoskeletons are equipped with sensors that track the patient's movements and automatically adjust their body position.

Biomechanical correction using 3D printing. The use of 3D printing allows us to create individualised

orthoses and corsets that precisely match the patient's anatomical features.

The method of functional rehabilitation with the help of simulators is based on the use of specially designed simulators that allow for comprehensive physical therapy aimed at correcting scoliosis.

Thus, we can highlight the main advantages of innovative technologies over traditional methods, such as: improving the patient's awareness of their own body, which leads to a long-term result, a more exciting and playful approach to rehabilitation, active involvement of the patient in performing exercises independently and monitoring their condition.

Conclusions. Innovative technologies of physical therapy for scoliosis open up new opportunities for the treatment of this disease. The use of modern methods, such as the Schroth method, biofeedback technology, virtual reality, robotic exoskeletons, biomechanical correction using 3D printing and functional rehabilitation using simulators provides effective correction of spinal curvature, improves the quality of treatment and improves patients' lives.

Keywords: scoliosis, innovative methods, innovative technologies, SCHROTH method, biofeedback technologies, virtual reality technologies, robotic exoskeletons, biomechanical correction, simulators.

Стаття надійшла в редакцію 30.05.2024 р.

Стаття прийнята до друку 20.06.2024 р.

ВИПАДКИ З ПРАКТИКИDOI: 10.21802/artm.2024.2.30.140
UDC 616.24-006-07-085.277**ARE ALECTINIB-INDUCED MYALGIA AND ELEVATION CREATINE PHSPHOKINASE PREDICTORS OF HIGH RECURRECCE-FREE SURVIVAL? CASE REPORT.**O.I. Vynnychenko¹, R.A. Moskalenko²¹Sumy Regional Clinical Oncology Center, Sumy, Ukraine²Sumy State University, Department of Pathology, Sumy, Ukraine

ORCID ID: 0000-0001-5651-0323, e-mail: vynnychenkool@ukr.net;

ORCID ID: 0000-0002-2342-0337, e-mail: r.moskalenko@med.sumdu.edu.ua.

Abstract. Introduction. One in eight cases and one in five deaths are related to lung cancer. Due to high heterogeneity, lung cancer often has an unfavorable prognosis. Approximately 3–5% of patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) have an anaplastic lymphoma kinase (ALK) gene rearrangement.

Patients with stage I, II, or III lung cancer are undergoing surgery and adjuvant platinum-based chemotherapy. However, the five-year risk of recurrence and death ranges from 45% for patients with stage IB to 76% for patients with stage III. In addition, during adjuvant chemotherapy, 66% of patients experience grade 3 and 4 adverse events.

Research rationale. ALK-positive patients require targeted alectinib therapy. Alectinib is a highly selective second-generation TKI approved by the FDA for treating locally advanced and metastatic NSCLC. Several clinical trials have compared the efficacy and safety of alectinib with other TKIs (crizotinib, ceritinib) and platinum-based chemotherapy. The survival of patients taking alectinib is significantly higher than chemotherapy. In this case report, we would like to describe the development of alectinib-induced myalgia and creatine phosphokinase (CPK) elevation and evaluate their association with recurrence-free survival.

Materials and methods. We collected laboratory results and clinical data of a patient with stage IIIA of ALK-positive NSCLC who received adjuvant therapy with alectinib at 600 mg daily for 24 months.

The results. Four weeks after alectinib treatment, a biochemistry test showed a grade 1 CPK. After 12 weeks of alectinib treatment, the patient complained of severe muscle pain and weakness. The level of CPK increased three times and corresponded to 2 grades of severity. Targeted therapy was temporarily discontinued. The patient did not take alectinib for ten days. Myalgia symptoms were improved, so the patient continued the alectinib in the previous dose. Moderate myalgia continued for four months. Long-term follow-up after completion of treatment continues for five years and four months. No recurrence of the disease was registered.

Discussion. According to the scientific literature data, the mechanism of increasing CPK and the development of myalgia remains unknown. There are assumptions that the cause of myalgia may be inflammation in the muscles. In the ALEX clinical trial, myalgia was a reasonably common side effect of alectinib. 17.1% of patients reported pain, tenderness, or muscle weakness. However, in most cases, the symptoms were moderate, and only 3.3% of patients corresponded to 2 grades of severity. 76% of patients with stage III have a recurrence of the disease within a five-year period. The recurrence-free period of our patient lasts five years and four months. It can be assumed that the treatment results of this patient are satisfactory. Grade 2 myalgia and grade 2 CPK are potential predictors of good response to treatment and high recurrence-free survival. Patients taking alectinib should be warned about the possible appearance of myalgia already within the first month after the start of targeted therapy. Biochemistry test must include CPK. In most cases, there is a direct relationship between the level of CPK and the manifestations of myalgia.

Conclusions. Severe myalgia and grade 2 elevation of CPK are likely predictors of five-year recurrence-free survival in patients with completely resected NSCLC treated with adjuvant alectinib therapy.

Keywords: alectinib, targeted therapy, lung cancer, recurrence-free survival, ALK mutation, tyrosine kinase inhibitors, creatine phosphokinase, myalgia.

Introduction. Every eighth case of morbidity and every fifth case of death is related to lung cancer [1]. The most common histological variant is adenocarcinoma. It is diagnosed in 39% of men and 57% of women. Due to high heterogeneity, lung cancer often has an unfavorable prognosis [2].

Approximately 3–5% of patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) have an anaplastic lymphoma kinase (ALK) gene rearrangement. ALK-positive patients are primarily under 50 years old, never smokers with adenocarcinoma tumor histology. At the time of diagnosis, they often have advanced stages [3].

Patients with stage I, II, or III lung cancer are undergoing surgery and adjuvant platinum-based chemotherapy. However, the five-year risk of recurrence and death ranges from 45% for patients with stage IB to 76% for patients with stage III. In addition, during adjuvant chemotherapy, 66% of patients experience grade 3 and 4 adverse events [4].

Rationale of study. Patients with ALK rearrangements require targeted tyrosine kinase inhibitors (TKIs) therapy. Alectinib is a highly selective second-generation TKI approved by the FDA for treating locally advanced and metastatic NSCLC. Several clinical trials have compared the efficacy and safety of alectinib with other

TKIs (crizotinib, ceritinib) and platinum-based chemotherapy. The survival of patients taking alectinib is significantly higher than chemotherapy [5, 6, 7]. This is probably related to the ability to penetrate the blood-brain barrier and affect brain metastases, diagnosed in about 60% of ALK-positive patients [8]. Long-term patient follow-up suggests that alectinib has a high safety profile. Most of the side effects can be eliminated by reducing the dose or temporarily withdrawing the drug [9].

The phase 3 ALINA study investigated the safety and efficacy of alectinib compared with adjuvant chemotherapy in patients with completely resected ALK-positive NSCLC. After two years of follow-up, 93.8% of patients from the alectinib group and 63% from the chemotherapy group had no disease recurrence [10]. Increasing levels of aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), and bilirubin were the most common hematological adverse events of TKI. An increase in alkaline phosphatase and signs of renal failure were occasionally recorded [11]. Myalgia and elevation of creatine phosphokinase (CPK) are considered rare side effects of alectinib.

In this case report, we would like to describe the development of alectinib-induced myalgia and CPK elevation and evaluate their association with recurrence-free survival.

Materials and methods. We collected laboratory results and clinical data of a patient with ALK-positive NSCLC. A 46-year-old female patient visited the Sumy Regional Clinical Oncology Center in November 2018 due to a dry cough and shortness of breath within two months. Computed tomography revealed a tumor of the upper lobe of the right lung with a size of 15 mm, multiple mediastinal lymph nodes on the side of the lesion, and bifurcation lymph nodes. Bronchoscopy was not informative. Mediastinoscopy with biopsy confirmed that the histological variant of the tumor is adenocarcinoma. The patient was

diagnosed with IIIA stage of lung cancer (T1bN2Mo). An extended upper lobectomy on the right was performed in December 2018.

The patient was younger than 50 years old and had never smoked. Therefore, the presence of a genetic mutation was suspected. Tumor tissue as a paraffin block was sent to the CSD laboratory (Kyiv) to detect EGFR and ALK mutations. As a result, the presence of ALK rearrangement was confirmed. The patient had stage IIIA lung cancer and a poor prognosis. She was offered targeted therapy with alectinib.

The results. In January 2019, the patient started taking alectinib orally at a dose of 600 mg per day. No clinically significant deviations in laboratory indicators were registered on the baseline. The general condition of the patient was satisfactory. The level of CPK was within normal ranges. However, four weeks after alectinib treatment, a biochemistry test showed a grade 1 CPK. This condition required dynamic monitoring. Eight weeks after the treatment started, the level of CPK did not change, and no clinical symptoms were observed. After 12 weeks of alectinib treatment, the patient complained of severe muscle pain and weakness. Serum levels of AST, alkaline phosphatase, and uric acid increased to grade 1. The level of CPK increased three times and corresponded to 2 grades of severity. Targeted therapy was temporarily discontinued. No medication therapy was performed. An intensive drinking regime and restriction of physical activity were recommended. The patient did not take alectinib for ten days, after which a biochemistry test was repeated. All laboratory indicators were within normal ranges. Myalgia symptoms were improved, so the patient continued the alectinib in the previous doses. Moderate myalgia continued for four months. The levels of CPK during treatment with alectinib are presented in Figure 1.

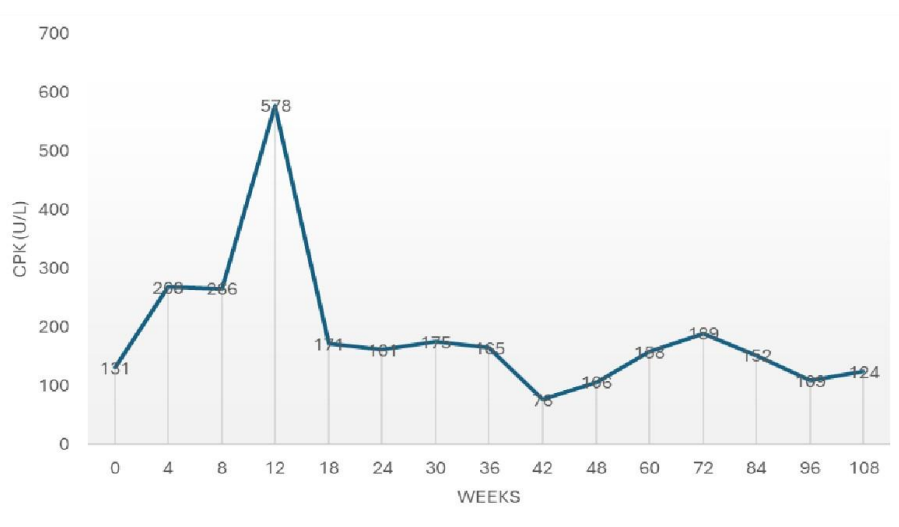


Figure 1. Changes of CPK during alectinib treatment. The normal range is 26–192 U/L.

The patient used alectinib targeted therapy for 108 weeks (24 months). During the entire period of treatment, dose modification was not performed. CPK remained within normal ranges. Long-term follow-up after completion of treatment continues for five years and four months. No recurrence of the disease was registered.

Discussion. We have described a rare clinical case of the development of grade 2 myalgia and grade 2 elevation of CPK. This condition was associated with alectinib treatment. According to the scientific literature data, the mechanism of increasing CPK and the development of myalgia remains unknown. There are assumptions that the cause of myalgia may be inflammation in the muscles [12].

In the ALEX clinical trial, myalgia was a reasonably common side effect of alectinib. 17.1% of patients reported pain, tenderness, or muscle weakness. However, in most cases, the symptoms were moderate, and only 3.3% of patients corresponded to 2 grades of severity. The first manifestations of myalgia appeared on average 1.1 months after the start of targeted therapy and disappeared 8.1 months after its completion. Myalgia relapse occurred in 11.5% of cases [9].

Shalata et al. [13], on the example of two cases from practice, suggested evaluating myalgia and CPK as predictors of a good response to alectinib therapy. However, in both cases, the patients had advanced ALK-positive tumors. In our case, the patient had stage IIIA and surgically resected NSCLC; therefore, the effectiveness of alectinib can be evaluated only by considering the impact on recurrence-free and overall survival. The recurrence-free period of our patient lasts five years and four months. 76% of patients with stage III have a recurrence of the disease within a five-year period [4]. It can be assumed that the treatment results of this patient are satisfactory. Grade 2 myalgia and grade 2 CPK are potential predictors of good response to treatment and high recurrence-free survival.

Patients taking alectinib should be warned about the possible appearance of myalgia already within the first month after the start of targeted therapy. Biochemistry test must include CPK. In most cases, there is a direct relationship between the level of CPK and the manifestations of myalgia. With an increase in CPK of more than 2.5 times and the presence of severe muscle pain, temporary withdrawal of alectinib is recommended. The drug is continued in the same doses with the normalization of laboratory indicators and muscle pain relief. If CPK increases by more than five times and after the withdrawal of the drug does not decrease to the initial level, the dose of alectinib is reduced. Repeated increases in CPK by more than five times or the first increase by more than ten times are indications for temporary withdrawal of the drug and subsequent dose reduction [14].

Conclusions. Severe myalgia and grade 2 elevation of CPK are likely predictors of five-year recurrence-free survival in patients with surgically resected NSCLC treated with adjuvant alectinib therapy.

Acknowledgments: This research has been performed with the financial support of grants of the external aid instrument of the European Union for the fulfillment of Ukraine's obligations in the Framework Program of the European Union for Scientific Research and Innovation "Horizon 2020" No. RN/ 11 – 2023 "The role of the DNA repair system in the pathogenesis and immunogenicity of lung cancer."

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

References.

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024 May-Jun;74(3):229-263. doi: 10.3322/caac.21834.
2. Zhang Y, Vaccarella S, Morgan E, Li M, Etcheberria J, Chokunonga E, Manraj SS, Kamate B, Omonisi A, Bray F. Global variations in lung cancer incidence by histological subtype in 2020: a population-based study. *Lancet Oncol.* 2023 Nov;24(11):1206-1218. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00444-8.
3. Fukuda A, Yoshida T. Treatment of advanced ALK-rearranged NSCLC following second-generation ALK-TKI failure. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2023 Jul-Dec;23(11):1157-1167. doi: 10.1080/14737140.2023.2265566.
4. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard JY, Shepherd FA, Stephens RJ, Dunant A, Torri V, Rosell R, Seymour L, Spiro SG, Rolland E, Fossati R, Aubert D, Ding K, Waller D, Le Chevalier T; LACE Collaborative Group. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol.* 2008 Jul 20;26(21):3552-9. doi: 10.1200/JCO.2007.13.9030.
5. Samacá-Samacá D, Prieto-Pinto L, Pérez AY, Valderama C, Hernández F. Alectinib for treating patients with metastatic ALK-positive NSCLC: systematic review and network metanalysis. *Lung Cancer Manag.* 2023 May 23;12(2):LMT59. doi: 10.2217/1mt-2022-0018.
6. Hotta K, Hida T, Nokihara H, Morise M, Kim YH, Azuma K, Seto T, Takiguchi Y, Nishio M, Yoshioka H, Kumagai T, Watanabe S, Goto K, Satouchi M, Kozuki T, Shukuya T, Nakagawa K, Mitsudomi T, Yamamoto N, Asakawa T, Yoshimoto T, Takata S, Tamura T. Final overall survival analysis from the phase III J-ALEX study of alectinib versus crizotinib in ALK inhibitor-naïve Japanese patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer. *ESMO Open.* 2022 Aug;7(4):100527. doi: 10.1016/j.esmoop.2022.100527.
7. Gao T, Li C, He X, Zhang T. Chemotherapy versus alectinib for the treatment of crizotinib-pretreated ALK-positive patients with non small cell lung cancer: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2022 Mar 18;101(11):e29064. doi: 10.1097/MD.00000000000029064.
8. Zou Z, Xing P, Hao X, Wang Y, Song X, Shan L, Zhang C, Liu Z, Ma K, Dong G, Li J. Intracranial efficacy of alectinib in ALK-positive NSCLC patients with CNS metastases-a multicenter retrospective study. *BMC Med.* 2022 Jan 18;20(1):12. doi: 10.1186/s12916-021-02207-x.
9. Dziadziuszko R, Peters S, Ruf T, Cardona A, Guerini E, Kurtsikidze N, Smoljanovic V, Planchard D. Clinical experience and management of adverse events in patients with advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer receiving alectinib. *ESMO Open.* 2022 Dec;7(6):100612. doi: 10.1016/j.esmoop.2022.100612.
10. Wu YL, Dziadziuszko R, Ahn JS, Barlesi F, Nishio M, Lee DH, Lee JS, Zhong W, Horinouchi H, Mao W, Hochmair M, de Marinis F, Migliorino MR, Bondarenko I, Lu S, Wang Q, Ochi Lohmann T, Xu T, Cardona A, Ruf T, Noe J, Solomon BJ; ALINA Investigators. Alectinib in Resected ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2024 Apr 11;390(14):1265-1276. doi: 10.1056/NEJMoa2310532.
11. Omar NE, Fahmy Soliman AI, Eshra M, Saeed T, Hamad A, Abou-Ali A. Postmarketing safety of anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitors: an analysis

- of the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). *ESMO Open*. 2021 Dec;6(6):100315. doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100315.
12. Uruha A, Kliesch S, Schmid S, Dittmayer C, Goebel HH, Dressel A, Stenzel W, Handreka R. Anaplastic lymphoma kinase inhibitor-associated myositis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020 May 6;7(4):e735. doi: 10.1212/NXI.0000000000000735.
13. Shalata W, Massalha I, Agbarya A. Is alectinib-induced elevation of creatine phosphokinase a predictive factor for response? Report of two cases and review of the literature. *Anticancer Drugs*. 2021 Apr 1;32(4):456-459. doi: 10.1097/CAD.0000000000001043.
14. Wang WQ, Xu T, Zhang JJ, Wang Y, Wang Y, Zhang W, Zhu JG. A comprehensive clinical evaluation of first-line drugs for ALK-positive advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Dis*. 2023 Apr 28;15(4):1935-1947. doi: 10.21037/jtd-23-380.

УДК 616.24-006-07-085.277

ЧИ Є ІНДУКОВАНА АЛЕКТИНІБОМ МІАЛГІЯ ТА ПІДВИЩЕННЯ РІВНЯ КРЕАТИНФОСФОКІНАЗИ ПРОГНОСТИЧ- НИМИ ФАКТОРАМИ ВИСОКОГО БЕЗРЕЦИДИВНОГО ВИЖИВАННЯ? ВИПАДОК З ПРАКТИКИ

О. І. Винниченко¹, Р. А. Москаленко²

¹ КНП СОР Сумський обласний клінічний онкологічний центр, Суми, Україна

² Сумський державний університет, кафедра патологічної анатомії, Суми, Україна
ORCID ID: 0000-0001-5651-0323,
e-mail: vynnichenkool@ukr.net;
ORCID ID: 0000-0002-2342-0337,
e-mail: r.moskalenko@med.sumdu.edu.ua.

Вступ. Кожен восьмий випадок захворюваності та кожен п'ятий випадок смерті пов'язаний з раком легень.

Обґрунтування дослідження. Приблизно у 3–5% пацієнтів, хворих на недрібноклітинний рак

легень (НДКРЛ), виявляють перебудову гена кінази анапластичної лімфоми (ALK). Такі пацієнти потребують таргетної терапії алектинібом. У даному випадку з практики ми хочемо повідомити про розвиток алектиніб-індукованої міалгії та підвищення креатин фосфокінази (КФК) та оцінити їх зв'язок з безрецидивною виживаністю.

Матеріали та методи. Ми збрали дані лабораторних та інструментальних досліджень пацієнтки з IIIA стадією ALK-позитивного раку легень, що отримувала ад'ювантну терапію алектинібом у дозі 600 мг на день протягом 24 місяців.

Результати. Через 4 тижні від початку терапії зареєстровано підвищення КФК 1 ступеня. Через 12 тижнів від початку терапії з'явилася важка міалгія, рівень КФК підвищився до 2 ступеня тяжкості. Алектиніб відмінили на 10 днів. Після нормалізації рівня КФК та полегшення симптомів міалгії відновили прийом препарату у тих же дозах. Безрецидивний період у пацієнтки триває 5 років та 4 місяці.

Обговорення. У 76% пацієнтів з III стадією рецидив захворювання реєструють протягом перших п'яти років після радикальної операції. ALK-позитивні пацієнти потребують ад'ювантної таргетної терапії препаратом алектиніб. За даними наукової літератури алектиніб-індуковане підвищення КФК вважається предиктором гарної відповіді у пацієнтів із метастатичним раком легень. Зокрема, на прикладі двох випадків із практики автори запропонували оцінювати міалгію та КФК як предиктори гарного прогнозу. Проте, в обох випадках пацієнти мали занедбані ALK-позитивні пухлини. У нашому випадку пацієнтка мала IIIA стадію та повністю резектований НДКРЛ, тому можна оцінювати ефективність алектинібу лише в аспекті впливу на безрецидивну та загальну виживаність.

Висновки. Важка міалгія та підвищення КФК більш ніж у 3 рази, ймовірно, можуть вважатися предикторами п'ятирічної безрецидивної виживаності у пацієнтів з повністю резектованим НДКРЛ, що отримували ад'ювантну терапію алектинібом.

Ключові слова: алектиніб, таргетна терапія, рак легень, безрецидивна виживаність, мутація ALK, інгібітори тирозинкінази, креатинфосфокіназа, міалгія.

Стаття надійшла в редакцію 22.05.2024 р.

Стаття прийнята до друку 17.06.2024 р.

Автору, який надсилає статтю до редакції журналу, необхідно зареєструватися на сайті журналу «Art of Medicine» та подати статтю за наступним покликанням <http://art-of-medicine.ifnmu.edu.ua>. Після реєстрації необхідно оновити сайт, зайти у розділ подання та вибрати опцію «Подати новий матеріал». При подачі статті на сайт необхідно заповнити поле під назвою предмет та вказати відповідну спеціальність, наприклад «Медицина». Назва файлу повинна відповідати прізвищу першого автора.

На початку статті обов'язково необхідно вказати номер телефону автора для подальшого спілкування з редакцією журналу, номер журналу, в якому автор бажає опублікувати статтю при дотриманні вимог, а також категорію статті (наприклад, **ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ). До статті обов'язково додати скан-копію експертного висновку про перевірку на наявність академічного плагіату! Вся робота над статтею відбувається через сайт журналу, де автор спілкується з редакцією та вносить виправлення у статтю, а також може відстежити на якому етапі знаходиться його стаття.**

З метою підвищення якості публікацій та індексів цитування наших авторів редакція журналу наполегливо рекомендує подавати статті, написані англійською мовою.

Редакція журналу «Art of Medicine» бере до розгляду для публікації статті за умови, що ні рукопис, ні будь-яка його частина, таблиці, рисунки не були опубліковані раніше в друкованій чи електронній формі і не перебувають на розгляді для публікації у іншому журналі. Статті платні, оплата проводиться після підписання договору.

Стаття буде опублікована та надрукована в одному із наступних номерів журналу тільки за умови дотримання вимог до оформлення та проходження всіх етапів перевірки!

Категорія статей.

Оригінальні дослідження, дискусійні та проблемні статті, випадки з практики, медична освіта, огляд літератури.

Спеціальності: 221 – Стоматологія, 222 - Медицина, 226 – Фармація, промислова фармація, 227- Фізична терапія, ерго-терапія, 228 - Педіатрія.

Мова публікації. Мови статті: англійська, українська, німецька, польська, французька.

Автор зобов'язаний ретельно вчитати і відредагувати текст рукопису. Зміст викладати чітко, без повторень, користуватися англійським (українським) правописом, вживати англійську (українську) термінологію і дотримуватися норм літературної англійської (української) мови. Статті англійською мовою, які перекладені з української, мають супроводжуватися текстом на мові оригіналу, оформленому відповідно до встановлених вимог. Такі статті попередньо проходять у редакції перевірку якості перекладу. У випадку виявлених змістових невідповідностей стаття повертається. Одиниці вимірювання вказувати за системою SI.

Вимоги до оформлення статей.

Рукопис необхідно оформити за допомогою MS Office на стандартному аркуші формату А4 (210x297 мм), шрифт – «Times New Roman», розмір шрифту – 14, інтервал – 1,5, абзацний відступ - 1,25 мм, вирівнювання - по ширині. Поля документа 20 мм (з усіх сторін), обсяг 15 - 25 сторінок.

Структура статті:

- Шифр УДК.
- Назва статті (великими літерами (необхідно виділити текст і натиснути на вкладці «Основне» у групі «Шрифт» кнопку «Змінити регістр» (Aa), щоб усі букви в тексті набули верхнього регістра, оберіть «УСІ ВЕЛИКІ», жирним шрифтом, вирівнювання по середині, одинарний міжрядковий інтервал).
- Ініціали автора (авторів), прізвища, мовою статті (кількість авторів однієї статті не повинна перевищувати п'яти осіб!) – нежирним шрифтом, вирівнювання по лівому краю, одинарний міжрядковий інтервал.
- Установа (повна назва, кафедра, місто, країна, ORCID ID (кожного автора у тій послідовності як вони подані у статті), e-mail) – курсивом, нежирним шрифтом, вирівнювання по лівому краю, одинарний міжрядковий інтервал.
- Резюме пишеться мовою статті на початку, а інші резюме пишуться в кінці статті (українською мовою - обсяг 1700 знаків (1700-1800) без пробілів та ключових слів), (англійське резюме повинно мати 3000 знаків (2900-3000) без пробілів та ключових слів), у них вказуються УДК, назва статті, ініціали та прізвища авторів, назва установи (повна назва, кафедра, місто, країна, ORCID ID, e-mail), у них повністю відображається зміст статті, оригінальні дослідження повинні містити чітко виділену мету, методи, результати дослідження та висновки.
- **Ключові слова** (українською і англійською мовами) – 8-12 слів чи словосполучень (пишуться в кінці кожного резюме).

Статті присвячені огляду літератури або випадкам з практики можуть містити не всі структури статті.

Основні розділи статті:

1. Вступ. Інформація (у тому числі довідкового характеру), необхідна для того, щоб зрозуміти Ваші дослідження і причини проведення. У цьому розділі статті необхідно вказати передумови до проведення дослідження: дати загальне розуміння проблеми, якою Ви займаєтесь, і аргументовано обґрунтувати актуальність Вашого дослідження.

2. Обґрунтування дослідження. Дати відповідь на питання про необхідність проведеного автором дослідження. Мета висвітлює не вирішені іншими вченими частини досліджуваної проблеми і вказує на не зайнята «нішу» досліджень. Цей розділ пишеться на підставі публікацій періодичних наукових видань (книги, підручники, монографії до таких не належать). Огляд періодики з проблеми, що досліджується автором, повинен включати джерела не більше 5-річної давності і обов'язковий огляд закордонних наукових періодичних видань з проблеми, що досліджується автором. Кількість іноземних джерел має бути не менше 40 %. Допустимий рівень самоцитування – не більше 30 %. Обов'язковим при використанні покликань на літературні джерела є критичний аналіз цих джерел, тобто зазначення того, що автором робіт вдалося досягти, а чого ні. При цьому бажаний такий аналіз по кожному джерелу (використання широкого діапазону покликань типу «у роботах [3–7]» не рекомендується). **Розділ «Обґрунтування дослідження» повинен дати читачеві розуміння того, для чого проводилося дослідження, результати якого автор збирається опублікувати в статті.**

3. Мета дослідження. Необхідно чітко сформулювати мету дослідження, яка повинна логічно впливати з розділу «Обґрунтування дослідження». Мета дослідження, може бути сформульована у *Ginotezi*, яку автор хотів підтвердити або спростувати.

(ПОРАДА: Не пишіть фрази типу: «Метою нашої роботи було порівняння препарату А і препарату В при патології С».

Пишіть те, що дозволило б зрозуміти, *що саме автори очікують побачити в результаті такого порівняння*).

4. Матеріали і методи. У *Матеріалах* автор повинен довести репрезентативність матеріалу: характеристики хворих (чи інших об'єктів дослідження), спосіб їх відбору. Умови проведення дослідження (база) повинні бути викладені настільки

детально, щоб читач міг самостійно вирішити, чи правильно вони описані і чи відповідає опис конкретних умов його клінічної практики.

(ПОРАДА: для репрезентативності автор повинен пояснити 3 головні моменти:

- Відповісти на питання: «Чому було обрано саме цей, а не інший матеріал?».
- Викласти принцип відбору матеріалу (описані критерії включення/виключення об'єктів дослідження).
- Пояснити принцип і сенс поділу матеріалу на будь-які групи (за віком, статтю тощо).

Увага! Пояснення типу «традиційно» і подібне неприйнятні.

Методи. У цій частині розділу необхідно:

- Обґрунтувати, чому був застосований саме цей, а не якийсь інший метод.
- Сформулювати критерії оцінки ефекту або результату застосовуваного методу.

Увага! Методи кількісного аналізу кращі, ніж описові. Тому, якщо вони не застосовуються і їх відсутність не має видимого обґрунтування, потрібно вказати, *чому не використовуються методи статистики*. Розділ необхідно назвати так, щоб були зрозумілі «експериментальна» і «методична» складові авторського дослідження.

Написана стаття з використанням програмного забезпечення для обробки статистичних даних чи інших методик, автору необхідно вказати номер ліцензії програми або де знаходиться програма чи посилання в інтернеті.

5. Результати дослідження. У цьому розділі необхідно відобразити всі отримані під час дослідження результати, причому тільки в такому вигляді, який можна сформулювати як «голі факти». Інтерпретувати результати в цьому розділі не потрібно! У цьому розділі рекомендується подавати матеріали наступним чином:

- Як і в розділі «Матеріали і методи» результати, які відповідають різним експериментам, можна розділити на підрозділи;
- Результати повинні бути представлені в логічному порядку, причому рекомендується приводити результати в порядку важливості, не обов'язково використовувати той порядок, в якому проводилися експерименти;
- Не слід дублювати дані, які наведені на малюнках, графіках і в таблицях. Поширеною помилкою є приведення даних, відображених в малюнках і таблицях в тексті статті. Замість цього в тексті статті слід позначити той матеріал, який читач знайде в таблиці або звернути увагу читача на головні пункти в наведеному малюнку або таблиці. Читачеві, як правило, легше читати дані в таблиці, ніж в тексті статті.

(ПОРАДА: Існує відома приказка в англійській мові: «Картинка коштує 1000 слів». Це означає, що зображення може пояснити висновки набагато краще, ніж текст. Тим не менш, уникайте надмірних малюнків і таблиць. Якщо даних для повноцінних таблиць та рисуноків не вистачає, краще цю інформацію описати в тексті).

6. Обговорення результатів. У даному розділі статті Ви повинні висловити свою точку зору на отримані результати дослідження. Іншими словами, необхідно дати відповідь на головне питання: «Що Ваші результати означають (у Вашій інтерпретації)?». У цьому розділі Ви повинні: обговорити Ваші результати в порядку від найбільш до найменш важливих; порівняти Ваші результати з результатами інших дослідників – які в них є розбіжності та обговорити їх причини; можна запропонувати додаткові дослідження для поліпшення або поглиблення отриманих результатів.

7. Висновки. У даному розділі статті обов'язково вкажіть ще раз основні узагальнюючі результати по Вашій роботі, звертаючи особливу увагу на відповідність висновків поставленої мети дослідження з розділу статті «Мета дослідження» – вони повинні збігатися. Це означає, що Висновки повинні відображати конкретні отримані автором результати, на підставі яких можна зробити висновок про наукову новизну і можливість практичного застосування результатів дослідження, викладених у статті.

(**ВАЖЛИВО!** Висновки мають бути подані таким чином, щоб читач (будь-то вчений або практикуючий лікар), прочитавши тільки Висновки, захотів прочитати всю статтю).

8. Для статей категорії «Оригінальні дослідження» рекомендуємо додати розділ «**Перспективи подальших досліджень**».

9. Оформлення малюнків / таблиць. Наводяться в тексті статті, без обтінання; посилання на таблиці та малюнки наводяться також у тексті статті (табл. 1, рис. 1); всі рисунки повинні бути у форматі JPG (з роздільною здатністю 300dpi); у таблиці не повинно бути порожніх клітинок оформлені згідно з вимогами ДАКу України і розміщені по тексту.

10. Література. Літературу підписуємо словом **References**. Список використаної літератури в статті необхідно оформити відповідно до стилю цитування **Vancouver Style**. Посилання на використані джерела оформляються у міру появи в тексті у квадратних дужках [1, 2, 3, 10]. Роботи, які в оригіналі опубліковані кирилицею, повинні бути транслітеровані латиницею. Обов'язково у кінці кожного літературного джерела вказати **doi!** Кількість літературних джерел не повинна перевищувати 15. Передача українських літер повинна здійснюватися згідно з Постановою Кабінету міністрів України №55 від 27 січня 2010 року «Про впорядкування транслітерації українського алфавіту латиницею». **Джерела з 2021 року з обов'язковим DOI!**

Примітка: 1. Буквосполучення «зг» відтворюється латиницею як «zgh» (наприклад, Згорани-Zghorany) на відміну від «zh» - відповідника української літератури «ж».

2. М'який знак і апостроф не відтворюються.

3. Транслітерація прізвищ та імен осіб і географічних назв здійснюється шляхом відтворення кожної літери латиницею.

Редакція наголошує, що основним джерелом наукової інформації є наукова стаття за **останні п'ять років!**

11. Договір про передачу авторських прав.

Підписання УГОДІ на публікацію та розповсюдження статті є обов'язковим після повного її опрацювання (перевірки, рецензування та корекції).

Відомості про авторів подавати обов'язково (окремим файлом) українською та англійською мовами:

- П.І.Б. (повністю)
- Посада, звання, місце роботи, ORCID ID (<https://orcid.org/register>)
- Контактний телефон та адреса електронної пошти (обов'язково)

Для з'ясування будь-яких питань щодо публікації статті автор (автори) можуть звертатися за адресою: artmedifdmu@gmail.com

ДЛЯ НОТАТОК

Всі статті рекомендовано до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування, комп'ютерний набір і верстка редакції журналу «Art of Medicine».

Підписано до друку 20.06.2024 р. Формат А4. Обсяг до 31,25 ум. друк. арк.

Друк офсетний. Тираж – 100 прим.

Здійснено у видавництві Івано-Франківського національного медичного університету. Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи до Державного реєстру видавців, виготівників і розповсюджувачів видавничої продукції.

ДК №2361 від 05. 12.2005 р.

76018, м. Івано – Франківськ, вул. Галицька, 2.

Цілковите або часткове розмноження в будь – який спосіб матеріалів, опублікованих у цьому виданні, допускається лише з письмового дозволу редакції.

Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець.

Відповідальність за зміст статті несуть автори статті.

ПРАЗОФЕСТ

Великих проблем
можна уникнути!



Пантопразолу 40 мг
№1 та №5

Виробник: Західно-Українська Фармація, С.А. (Україна)
Уповноважений представник в Україні: АТ «КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД», Львів, 04072,
м. Київ, вул. Байварська, 30.
Інформація для медичних і фармацевтичних працівників: 1. Лікарі при розписуванні в рецепті
користуйтеся назвою препарату: Пантопразолу.
Регістраційне посвідчення МОЗ України №0013371601/01 від 21.09.2011



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!