

Whether exercises and testosterone replacement therapy support a treatment for cardiovascular and atherosclerotic patients with iliac artery stenosis and low total testosterone and high-density lipoprotein cholesterol after endovascular procedure?

Sid Solaković^{1,2,A,C,D,E,F}, Nina Solaković^{2,A,B,D,E}, Anes Jogunčić^{3,A,B,D,F},
Hajrudin Spahović^{3,A,B,C,D}, Fedja Hajrulahović^{4,B,C,D}, Ratko Pavlović^{5,A,D,E,F},
Mensur Vrcić^{6,B,C,D}, Emir Solaković^{2,A,B,C,F}, Amina Godinjak^{2,6,A,B},
Iryna Skrypchenko^{7,D,E}, Olena Dorofieieva^{8,C,E}, Kseniia Yarymbash^{8,C,D,E}

¹International University of Gorazde, Bosnia and Herzegovina, ²Special Hospital Dr. Solakovic, Bosnia and Herzegovina, ³Sarajevo School of Science and Technology, Bosnia and Herzegovina, ⁴Health Center, Sarajevo, Bosnia and Herzegovina, ⁵University of East Sarajevo, Bosnia and Herzegovina, ⁶University of Sarajevo, Bosnia and Herzegovina, ⁷Dnipropetrovsk State University of Internal Affairs, Dnipro, Ukraine, ⁸Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

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

Serum levels of testosterone (ST) and high-density lipoprotein (HDL) are generally associated with atherosclerosis in male patients over 50 years with critic iliac stenosis (TASC II A and B) and cardiovascular disease with significant changes in HDL and low-density lipoprotein (LDL). In addition to the standard therapy, combined medicamentous therapy and adequate model of exercise are also important factors as medicines can improve HDL levels and primary bypass and endovascular potency impacting positively on improvement of ST or it can be the following testosterone replacement therapy (TRT) comprising cardiovascular disease prevention and vascular treatment as adjunct therapy options after endovascular and vascular surgical procedures.

The aim of the study is to identify the association between HDL and ST after surgical and endovascular intervention on the iliac segment (TASC II A and B), as well as cardiovascular risk factors with modified medium activity (MET) <6 with short interval increase over >6 (MET), with total duration of 30–60 minutes. It also attempts to remodel a patient behavioral pattern, optimize ST levels and link them to outcomes and patency of vascular procedures on the iliac segment.

Materials and methods. 108 selected male patients with cardiovascular disease combined with metabolic syndrome and critical iliac artery stenosis (TASC II A and B) were examined during 2014–2018, 4 years after invasive and minimal invasive treatment (54 patients were treated with surgical Dacron reconstruction and 54 patients – with endovascular treatment on short segment of critical iliac artery stenosis (TASC II A and B).

Results. In the total population, no difference was observed in changes of constraint-induced movement therapy between the standard exercise group and the control one after 4 years from baseline. However, there was no significant interaction between the effect of exercise trainings and primary bypass potency within 4 years.

Conclusions. Primary effects of endovascular procedure and Dacron bypass revascularization raise the risk of elevated testosterone levels after 4 years of group training but does not provide adequate answers to questions as to whether higher levels of ST have any major influence on primary bypass potency preventing further progression of cardiovascular disease and general symptomatic and asymptomatic atherosclerosis. However, exercise and TRT can be potential adjunctive therapeutic options for a future supporting postsurgical and endovascular iliac treatment in cardiovascular patients with low testosterone levels.

Key words:
exercise,
testosterone
replacement
therapy, critical iliac
stenosis II A and B,
serum testosterone.

Zaporozhye
medical journal
2023; 25 (2), 101-108

*E-mail:
phys.rehab@nmu.ua

Чи підтримують фізичні вправи та замісна терапія тестостероном лікування пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями й атеросклерозом зі стенозом клубової артерії після ендovasкулярної процедури з низьким рівнем загального тестостерону та ліпопротеїдів високої щільності?

Сід Солакович, Ніна Солакович, Анес Йогунчич, Хайрудін Спахович,
Федя Хайрулахович, Ратко Павлович, Менсур Врчіч, Емір Солакович, Аміна Годіняк,
Ірина Скрипченко, Олена Дорофєєва, Ксенія Яримбаш

Рівень загального тестостерону (ЗТ) і ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) загалом пов'язані з атеросклерозом у пацієнтів-чоловіків віком понад 50 років із критичним клубовим стенозом (TASC II A та B) і серцево-судинними захворюваннями зі значними змінами рівнів ЛПВЩ і ліпопротеїдів низької щільності. Крім стандартної терапії, необхідно поєднувати медикаментозну терапію з адекватною моделлю фізичних вправ, оскільки ліки можуть також бути важливим фактором для підвищення рівня ЛПВЩ, ефективності первинного шунтування та ендovasкулярної терапії, що сприяє підвищенню рівня тестостерону, або це наступний рівень замісної терапії тестостероном (ЗТТ), який передбачає профілактику та лікування серцево-судинних захворювань, і судинної недостатності як варіанти допоміжної терапії після ендovasкулярних і судинних хірургічних процедур.

Ключові слова:
фізичні вправи,
замісна
тестостеронова
терапія,
критичний стеноз
клубової кістки
(TASC II A і B),
сироватковий
тестостерон.

Запорізький
медичний журнал.
2023. Т. 25, № 2(137).
С. 101-108

Мета роботи – виявити асоціацію ЛПВЩ і загального тестостерону (ЗТ) після хірургічного та ендovasкулярного втручання клубового сегмента (TASC II A і B), а також факторів серцево-судинного ризику з модифікованою середньою активністю (МЕТ) <6 з коротким інтервалом, що збільшується понад >6 (МЕТ), загальною тривалістю 30–60 хвилин. Також зроблено спробу змінити модель поведінки пацієнта, оптимізувати рівень ЗТ у сироватці крові та зв'язати їх із результатом і прохідністю судинної процедури клубового сегмента.

Матеріали та методи. 108 пацієнтів чоловічої статі з серцево-судинними захворюваннями, метаболічним синдромом і критичним стенозом клубової артерії (TASC II A і B) перебували під спостереженням протягом 2014–2018 рр., через 4 роки після інвазивного та мінімального інвазивного лікування (54 пацієнти, яким здійснили хірургічну реконструкцію дакрону, і 54 пацієнти з ендovasкулярним лікуванням короткого сегмента критичного стенозу клубової артерії (TASC II A і B)).

Результати. У загальній популяції не виявили різниці за змінами обмежено-індукованої рухової терапії порівняно з вихідним рівнем через 4 роки між групою, де пацієнти виконували стандартні фізичні вправи, і контрольною групою. Втім, протягом 4 років не встановили значущі зв'язки між ефектом фізичних вправ і первинною шунтувальною потенцією.

Висновки. Первинна ефективність ендovasкулярної процедури та реваскуляризації дакронного шунтування після чотирьох років групових тренувань підвищує ризик збільшення рівня тестостерону, але не дає адекватної відповіді на запитання про те, чи має якийсь суттєвий вплив на ефективність первинного шунтування та вищий рівень ЗТ, що запобігає наступному прогресуванню серцево-судинних захворювань і загального симптоматичного, безсимптомного атеросклерозу. Втім, при низьких рівнях ЗТ за допомогою фізичних вправ і ЗТТ може бути потенційним варіантом допоміжної терапії для майбутнього підтримувального післяхірургічного й ендovasкулярного лікування пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями із низьким рівнем тестостерону.

Rational optimization of resourceful maintaining adequate physical activity with drug therapy using different synthetic testosterone esters (testosterone replacement therapy – TRT or testosterone optimization therapy – TOT). Scientific therapeutic approaches to conservative and postoperative treatment of generalized atherosclerosis are rather controversial from an ethical perspective. It relates to different main segments as well as the iliac segment, and a therapeutic effect on primary cardioprotection in cardiovascular patients and a primary patency of surgical and endovascular treatment for critical stenosis of the iliac segment are more ambiguous [15,16,29,34,53]. Although many studies present promising effective potential results of applied therapy with various testosterone esters, many scientists, specialists in medicine and endocrinology, as well as anti-aging experts are skeptical about the idea of using such treatment. They are often misled by irrational high dose synthetic testosterone derivatives used in sports as well as abuse of synthetic testosterone esters used to enhance athletic performance. Therefore, the significance of practical therapeutic success remains a reason for a more optimistic assumptions as to this therapy [42,45,46].

On the whole, a decades-long debate will continue to occur in the future over benefits from heart and peripheral artery protection. There is an inevitable scientific discussion to shed light on the specific points of misuse in sports and physiological (therapeutic) doses. Trials provided high-quality evidence for benefits of optimal therapeutic doses of various synthetic testosterone esters to improve angina pectoris symptoms, including subjective improvement of general health in patients with cardiovascular disease [16,29,34].

The focus is still on the impact of both the therapy itself and potential reduction of high-density lipoprotein (HDL) cholesterol due to the therapeutic effect of synthetic serum testosterone (ST) as one of the main reasons for the debate. Low HDL can be successfully modified by adequate supplementation, diet remodeling as well as adequate exercise. Some authors do not even classify it as a high risk factor for cardiovascular and peripheral artery disease, unlike elevated low-density lipoprotein (LDL) and triglycerides, where only after 3 months of transdermal testosterone administration no significant decrease in HDL occurred that

could compromise the progression status of atherosclerotic pathology [2,30,40].

Although considerable benefits have been observed in improving atherosclerotic symptomatology of microangiopathy and macroangiopathy in patients with and without type 2 diabetes mellitus, and even more convincing results have been shown by studies on synergy between application frequency and regularity of aerobic physical activity, but some scientific facts regarding the true potential of adequate testosterone administration and physical activity continue to be obscured. Despite the fact that the strong emphasis in atherosclerotic process is primary given to smoking, hypertension, obesity, lack of physical activity, and the effect of diet on HDL and LDL levels, optimal ST levels does not correspond to the degree of HDL reduction. It basically contradicts the development of atherosclerosis, a reduction in systemic inflammation and inflammatory markers, and it is cardioprotective with the benefits of anaerobic and aerobic physical activity following the implementation of surgical or endovascular revascularization of the iliac segment (TASC II A and B) [8–10,17,28,37]. Intensity and individual protocol as key factors remain partially unclear, while frequency and continuity with risk factor reduction and diet modification with appropriate medication support of comorbid conditions are the main pillars of treatment success [3,28].

Some authors of meta-analytic studies [1,6,36] show statistical insignificance between ST levels and cardiovascular disease, while others [7,10], unlike the above-mentioned authors, show the interaction, correlation and synergy between reduced ST and cardiovascular disease. This is evident in patients with generally poor overall condition, indicating the possibility of potential mortality from cardiovascular disease, and the importance of synergy between medicamentous and conservative therapy, the implementation of physical activity with appropriate supplementation and modifications in eating habits, impact on general and cardiovascular status, as well as benefits of hemodynamic patency after surgical and endovascular treatment with risk factor reduction [13,18,19,32].

Furthermore, a meta-analytical study by Haddad et al. [18] has demonstrated a significant association between cardiovascular risk and andropause in men, including obese

ones, who were found with significant changes in ST levels, regardless of a large age difference, in contrast to estrogen deficiency in women, which appears later in menopause. Thus, the etiological importance of administering various testosterone esters at rationally tailored therapeutic doses remains an uncertain topic for future treatment options for cardiovascular patients with aortoiliac atherosclerotic disease as one of the possible synergistic variants for supportive care.

Aim

The aim of the study is to identify the association between HDL and ST after surgical and endovascular intervention on the iliac segment (TASC II A and B), as well as cardiovascular risk factors with modified medium activity (MET) <6 with short interval increase over >6 (MET), with total duration of 30–60 minutes. It also attempts to remodel a patient behavioral pattern, optimize ST levels and link them to outcomes and patency of vascular procedures on the iliac segment.

As part of the sub-disciplinary improvement of physical activity, experts in the field of sports and/or sports recreation were involved to manage factors of psychological motivations, empirical support and monitoring from Sports and Physical Education Faculties of Sarajevo and East Sarajevo, as well as the Clinic for Cardiovascular Surgery of University of Sarajevo, alongside consultations with others international experts in the field of sports and medical sciences.

Materials and methods

The study was designed as a prospective double-blind international trial with a four-year follow-up period (December 2014 – December 2018). During the four-year period, 108 selected patients (54 patients were treated with surgical Dacron reconstruction and 54 patients – with endovascular treatment on short segment of critical iliac artery stenosis (TASC II A and B)) were enrolled to determine treatment outcomes based on physical activity and correlation between ST levels and primary patency of Dacron bypass and stent (iliac self-expandable stent) procedures after treatment for critical stenosis over 75 % (TASC A I B II) of the iliac segment (*Table 1*).

All the patients passed the load test and were fit to carry out the physical concept. Training programs were planned to be conducted at least 4–6 times per week. The patients were offered the opportunity to choose individual physical activity: brisk walking or stationary cycling, anaerobic-aerobic exercises at a gym (combination of various exercise equipment and treadmills / or various types of combinations using elliptical trainer workloads up to 70 %). A weeklong intensity and time of physical activities were documented within 4 years after endovascular or surgical treatment for steno-occlusive iliac artery disease.

All the patients were examined by a sports medical team before the beginning of walking and cycling and after each month, as well as every 7–21 days to assess the health status and motivation. All the patients underwent cardiac catheterization. Additionally, each patient (individual approach) was given detailed lifestyle instructions (animal fat-restricted diet, correction of improper diet, dietary modification in regard to carbohydrates). Each patient was taught

Table 1. Clinical characteristics of all patients on medicamentous treatment before the study

Indicators	Surgical group	Endovascular group
Mean LDL, mmol/l	4.20 ± 0.23	4.1 ± 0.03
Mean HDL, mmol/l	0.92 ± 0.03	0.97 ± 0.07
Mean ST	57.00 ± 9.45	68 ± 11.34
Mean total testosterone	10.30 ± 1.36	10.8 ± 1.36
Patients with obesity	8 ± 2	11 ± 3
Mean BMI	24.70 ± 5.80	26.90 ± 5.34
Age of men	54.30 ± 5.20	49.60 ± 4.20
Risk factors		
Smoking	43	37
Angina pectoris	2	5
COPD	12	15
Dyslipidemia	48	35
Intermittent gluteal and femoral claudication above 200 m	39	37
Chest pain in rest	4	1

to understand how and how much to exercise according to recommendations of sport physicians focusing on the study of physical activity influence on postoperative vascular treatment outcomes to the maximum extent possible. This international study was conducted at the Clinic for Vascular Surgery and partly also at the Clinic for Cardiovascular Surgery at the University Clinical Centre in Sarajevo (Bosnia and Herzegovina), regardless of whether the examined patients were treated or not at these institutions. The study was supervised by professors from the Faculty of Sport and Physical Education in Sarajevo and the Faculty of Sport and Physical Education in East Sarajevo.

Ethical authorization. Informed consent was obtained from all participants in the study. Since this is a postoperative follow-up of patients without modifications of ethical indicative medical treatment, none of the ethical principles of this study has been violated or further compromised.

T-test for large independent samples was used for data processing, and the threshold for statistical significance was set at $P < 0.05$. The statistical package Statistica, version 10.0 (STA999K347150-W), was used for data analysis.

Results

In total, 108 patients were divided into two groups for examinations and follow-up. Training level was analyzed over the four-year period. In the group of surgically treated patients, one year post-surgery, an average duration of trainings was 62.8 ± 10.2 min in 25 individuals who exercised once or twice per week. The duration of exercise training was increased with the increasing number of trainings per week. Nevertheless, exercise trainings averaged longer in patients after endovascular procedures, 79.8 ± 9.4 min. At the same time, the duration of exercise training was 145.00 ± 17.21 min in patients after three or more sessions. Similar results were observed over the next years (*Table 2*). Furthermore, in most cases, the patients who underwent endovascular procedures demonstrated better endurance in training ($P < 0.05$).

Endovascular procedures were less invasive, but even after 2 years, surgical patients were not able to reach training duration. At the same time, cholesterol levels, ST and total testosterone levels were examined and analyzed.

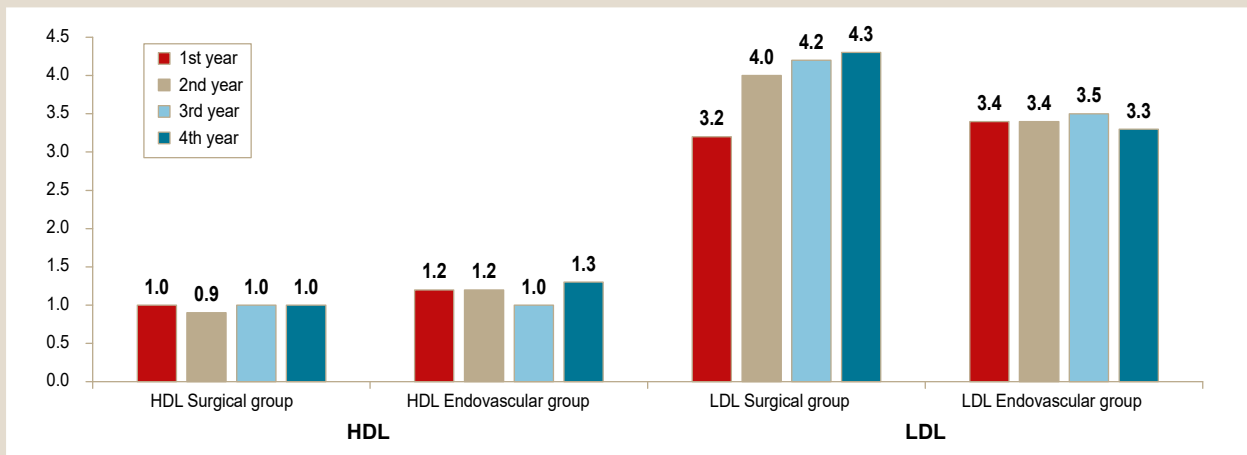


Fig. 1. HDL and LDL during the studied period of 4 years.

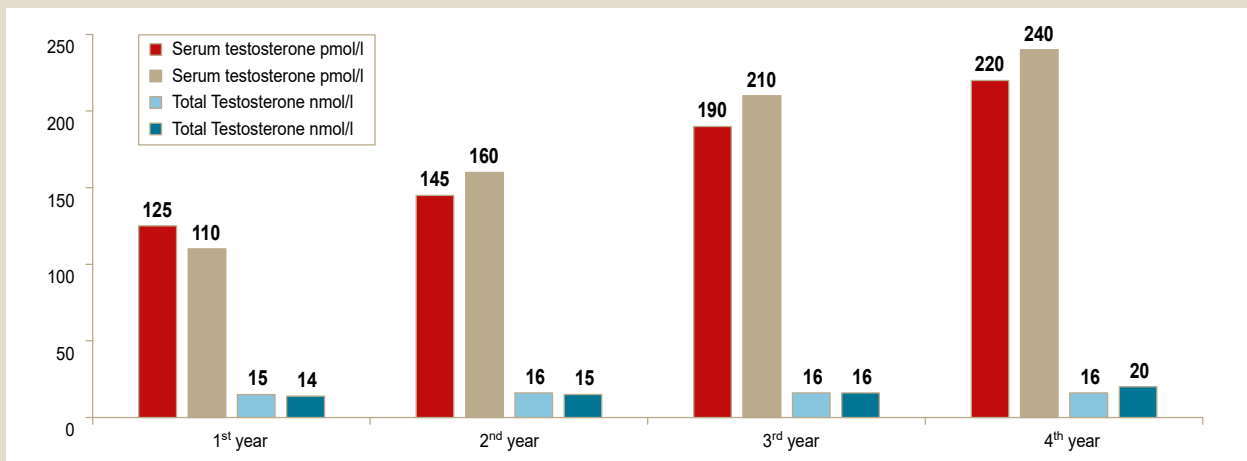


Fig. 2. ST and total testosterone during the studied period of 4 years.

Table 2. Comparison of exercise training duration between groups

Year	Number of exercises	Surgical patients	Endovascular patients	P
I	1–2 exercise trainings	62.8 ± 10.2	79.8 ± 9.4	<0.001
	3 and more exercise trainings	108.2 ± 22.3	145.1 ± 17.2	<0.001
II	1–2 exercise trainings	69.5 ± 18.8	82.7 ± 11.5	0.0086
	3 and more exercise trainings	122.8 ± 11.0	148.2 ± 28.6	<0.001
III	1–2 exercise trainings	73.3 ± 7.9	84.4 ± 17.2	0.0057
	3 and more exercise trainings	128.9 ± 38.4	148.4 ± 37.3	0.052
IV	1–2 exercise trainings	73.5 ± 11.6	91.3 ± 8.9	<0.001
	3 and more exercise trainings	133 ± 24.8	155.4 ± 27.9	0.001
V	1–2 exercise trainings	75.4 ± 27.4	89.3 ± 12.3	0.031
	3 and more exercise trainings	138.7 ± 23.1	152.8 ± 37.8	0.098

Results showing exercise training duration (min) are expressed in mean ± SD, significance – P < 0.05.

In the surgical group, HDL levels were 0.99 ± 0.14 in the first year, while in the endovascular group, it was 1.13 ± 0.18 with a significant difference ($P < 0.001$). A significant difference was found also in the second year. In the third year, there were not significant differences in HDL levels ($P = 0.296$). Later on, in the fourth year, subjects after endovascular procedures had significantly higher values of HDL ($P = 0.001$). LDL levels did not statistically differ in the endovascular treatment group ($P = 0.219$). After that, the

opposite occurred in the results. In the following three years, LDL levels were higher in the group of patients after surgical treatment (Fig. 1). ST and total testosterone levels were analyzed over the period of 4 years. In the first year after surgery, the results were surprising, as ST and total testosterone levels were higher in the surgical group, but without any significant difference ($P > 0.05$) in both cases (Fig. 2).

From the second year, both testosterone levels were increased in both groups, but in the endovascular group of patients, that increase were greater: ST – $P = 0.048$ and total testosterone – $P = 0.0132$. In the third year, that difference was even greater: ST levels were significantly higher in the patients after endovascular treatment ($P = 0.0012$). Total testosterone levels were also significantly higher ($P = 0.0027$). In the fourth year, the mean ST level was 238.00 ± 23.00 in the endovascular group, while in the surgical group, it was 222.00 ± 35.08 , with a significant difference at the level of $P = 0.006$. Furthermore, total testosterone levels were significantly higher in the endovascular group of patients, $P < 0.001$.

Discussion

A correlation between the patency of bypass procedure and endovascular treatment of the iliac segment (TASC II A and

B) and the physical activity intensity and combined influence of ST variability and HDL indicators remains partly unclear. Further research should therefore focus on the missing link between long-term vascular patency by optimizing ST and lipid levels with a larger group of enrolled patients, as well as the benefits of interventions aimed at cardiovascular protection and vascular patency. In addition to arterial hypertension and smoking, as some of the leading risk factors, physiological key values (LDL and HDL) reflect the regulation of cholesterol balance, where pathological elevation of LDL is one of the main causes of atherosclerosis that subsequently results in the development of atherosclerosis with potential surgical risk [31,33,35].

High levels of HDL can result in cardiovascular benefit, reducing low-density lipoprotein deposition in the arterial intima and improving or slowing atherosclerotic pathological processes in the myocardium as well as in the arterial system (carotid, iliac, femoral arteries). However, a progression of intimal thickening can also occur that directly corresponds to ST deficiency in andropause syndromes, regardless of the patients' age. It also has a possible tendency to reflect the success and quality of the performance and patency of surgical or endovascular interventions, as well as the quality of patient mobilization [25,27,41]. HDL cholesterol is a strong inverse predictor of future cardiovascular events and important for preventing endothelial dysfunction in all systems, and its deficit plays a central role in further atherosclerotic pathology and direct onset of intermittent claudication symptomatology [11,12,24,26]. Apart from the cardiovascular benefit from subjective intensity of the exercise (submaximal and maximal), various complex load effects after coronary artery bypass grafting were observed and recommended using a level of 5–7 metabolic equivalents (METs) depending on patient age, general condition and associated comorbidities [52]. Physical activity combined with medicamentous therapy positively impacts the triglyceride profile as well as the LDL/HDL ratio, especially if the process of continuous movement towards accelerating fat and carbohydrate metabolism at shorter intervals, >50 MET weekly, reducing cardiovascular disease risk factors by 26 % [49].

Little weight is attached to patient motivation after vascular surgical and endovascular treatment of the iliac segment with difficulties during the implementation of the continuity of physical activity, lifestyle remodeling, and in understanding the importance of physical activity to further achieve adequate physiological hemodynamics, reduction of atherosclerosis indicators, as well as the benefits of endovascular surgery. Although today some facts about applied intensity of physical activity are quite modernized through studies, clarified and qualitatively examined via meta-analytical studies, high-intensity interval training would have a greater impact on hemodynamics in a risk of cortisol elevation. Unlike high-intensity interval training, moderate- or low-intensity continuous exercises are characterized by a very promising potential to maintain a value of >50 MET per week. After that there are good effects, as well as maintaining continuity and risk factor reduction, controlling a possible increase in blood lactate levels, and regulating comorbidity and supporting the primary patency following vascular interventions [15,21,22,44,47,50]. Patients with endovascularly treated iliac segment are of great advantage over surgical patients treated with a bypass procedure to achieve the initial

effect of implementing adequate adaptive physical exercise through a combination of light running, brisk walking, or any other types of aerobic and/or anaerobic activity. According to a study [21], it is possible to achieve significantly increased HDL in middle age by moderate- or low-intensity continuous exercises for an hour or at least at a distance of over 11.265 meters weekly. Vascular interventions in the elderly and andropause remain a matter of great research interest in the field of sports and medicine. Correct and rational dietary modification in combination with medicamentous therapy and sustaining physical activity could reduce a potential supplementation with omega-3 fatty acids for the treatment of HDL-deficient hyperlipidemia [20]. Some studies have shown that physical activity declined the catabolic effect of HDL, which was 7–14 % reduced in patients with biological ageing, while it was 10–15 % increased in patients with normal HDL values. In control groups of patients with atherosclerosis, low HDL values were not changed, showing exponential growth with mono- and polyunsaturated fatty acids due to appropriate drug treatment with statins and acetylsalicylic acid 75–300 mg per day.

The challenge is whether it makes sense and therapeutic supportive benefit to use combined intramuscular injections or separate testosterone and testosterone ester administration [23,55]. There has been much discussion about the potential compensation of synthetic testosterone levels for cardioprotection in testosterone deficiency at the time of andropause, and some researchers were hoping for unexplored advantageous cardioprotective effect of estrogen and estradiol on blood lipid ratios [4]. There is a high rate of atherosclerotic pathology in the coronary, cerebral and peripheral arteries and compensatory systems in patients with low serum testosterone levels. Therefore, a myth about increased cardiovascular disease morbidity and mortality in patients with atherosclerosis and high testosterone levels, contradicting most evidence, should be busted. Patients would benefit substantially from study-based therapeutic reductions in dietary and physical activity risk factors [41]. We believe that compensation for testosterone without reducing the risk factors of dietary and physical activity would bring better therapeutic results. An association between estrogens and cardiovascular disease affects all vascular system components, resulting in progression of pathological atherosclerotic processes in the vascular systems. Therefore, we think that it is an important component in the therapeutic treatment of vascular patients after surgical or endovascular procedures of the iliac segment [14,38,50,51].

Furthermore, an etiological importance of various testosterone ester administrations at individual therapeutic doses as a supportive treatment component remains an uncertain topic for consideration regarding cardiovascular patients with atherosclerotic iliac occlusive disease. While some retrospective meta-analytical studies have not established the ST impact on the morbidity of patients with myocardial infarction, or have decided on a significant association between low ST and risk factors in patients with myocardial ischemia and generalized atherosclerosis of the main arterial segments [1,6], other studies have considered insignificant relationship between testosterone levels and cardiovascular disease [7,9,18]. The patients with individual TRT or TOT could benefit from improved physical concept, adherence to a reasonable diet, risk factors reduction,

especially nicotine use. Although there are no therapeutic guidelines for vascular patients, we think that it should be developed in the future to adjust the therapy according to ST levels. TRT does not increase the incidence of cardiovascular diseases, such as ischemic cerebrovascular disease (stroke), or angina pectoris.

Studies have shown that TRT had little to no effect on elevation of HDL as cardioprotective cholesterol, instead, leading to reduction of triglycerides and LDL levels, which were correlated with endovascular and surgical interventions. The therapeutic procedures resulted in reversion of sarcopenia, myohypertrophy, reduction in bone fragility and bone mineral density loss (which is typical for andropause), as well as alleviation of the need for revascularization of the iliac segment over 4 years with better cardioprotective and life quality results. Therefore, we need longer studies including more patients with intramuscular synthetic testosterone therapy (different types of esters) to develop new treatment guidelines for cardiovascular pathology and generalized atherosclerosis [5,39,43,48,54].

Conclusions

1. The study has shown improved primary vascular patency and serum testosterone levels as well as insignificant increase in HDL associated with proper physical activity in endovascular patients over 50 years with andropause. The most physically active patient group has demonstrated the significant increase in serum testosterone levels and HDL, associated with improvements in the quality of life and better primary vascular patency.

2. Although most authors are skeptical about controversial and varying views on the protective testosterone replacement therapy or testosterone optimization therapy combined with physical activity and risk factor reduction (complete cessation of nicotine), the further testosterone supportive therapy might include testosterone ester administration with dietary modifications and enhanced physical activity. This can be achieved by optimizing cardiovascular activity after conservative and postoperative treatment of atherosclerotic aortoiliac occlusion.

Prospects for further scientific research. The authors suggest studying long-term exercise and TRT effects in patients with cardiovascular disease and atherosclerosis (with low ST and HDL) combined with iliac artery stenosis after endovascular procedures.

Acknowledgements

The authors express their gratitude to Mr. Mensur Vrcić, PhD and Ratko Pavlović, PhD (Sport University of Sarajevo and East Sarajevo, BiH) for scientific contribution in endovascular rehabilitation support, and their participation in the study, i. e., improvement of vascular and endovascular rehabilitation. The authors are also grateful to the patients for their consent to participate, as well as excellent cooperation during the study.

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

Надійшла до редакції / Received: 08.12.2022
Після доопрацювання / Revised: 17.01.2023
Прийнято до друку / Accepted: 23.01.2023

Information about the authors:

Solaković Sid, MD, PhD, DSc, Associate Professor, Medical Faculty of International University of Gorazde; Department for Vascular Surgery, Special Hospital Dr. Solakovic, Sarajevo, Bosnia and Herzegovina.

ORCID ID: [0000-0001-6092-1985](https://orcid.org/0000-0001-6092-1985)

Solaković Nina, MD, Dermatology Department, Special Hospital Dr. Solakovic, Bosnia and Herzegovina.

ORCID ID: [0000-0003-4350-0876](https://orcid.org/0000-0003-4350-0876)

Joguščić Anes, MD, PhD, DSc, Senior Lecturer, Sarajevo School of Science and Technology, Bosnia and Herzegovina.

ORCID ID: [0000-0001-6926-0079](https://orcid.org/0000-0001-6926-0079)

Spahović Hajrudin, MD, PhD, DSc, Associate Professor, Medical School, Sarajevo School of Science and Technology, Bosnia and Herzegovina.

ORCID ID: [0000-0003-4147-2082](https://orcid.org/0000-0003-4147-2082)

Hajrulahović Fedja, MD, PhD, DSc, Specialist in Internal Medicine, Health Center, Sarajevo, Bosnia and Herzegovina.

ORCID ID: [0000-0002-1268-2446](https://orcid.org/0000-0002-1268-2446)

Pavlović Ratko, MD, PhD, Professor, Faculty of Physical Education and Sport, University of East Sarajevo, Bosnia and Herzegovina.

ORCID ID: [0000-0002-4007-4595](https://orcid.org/0000-0002-4007-4595)

Vrcić Mensur, Professor, Faculty of Sport and Physical Education, University of Sarajevo, Bosnia and Herzegovina.

ORCID ID: [0000-0002-8331-9062](https://orcid.org/0000-0002-8331-9062)

Solaković Emir, MD, PhD, DSc, Professor, Special Hospital Dr. Solakovic, Sarajevo, Bosnia and Herzegovina.

ORCID ID: [0000-0001-5893-3522](https://orcid.org/0000-0001-5893-3522)

Godinjak Amina, MD, PhD, DSc, Cardiovascular Surgery Clinic and Vascular Surgery Department, Clinical Center of the University in Sarajevo, Bosnia and Herzegovina.

ORCID ID: [0000-0002-3697-8006](https://orcid.org/0000-0002-3697-8006)

Skrypchenko Iryna, Associate Professor, Department of Physical Education and Tactical & Special Training, Dnipropetrovsk State University of Internal Affairs, Dnipro, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0001-5895-3099](https://orcid.org/0000-0001-5895-3099)

Dorofieieva Olena, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Physical Rehabilitation and Sport Medicine, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0003-2602-1873](https://orcid.org/0000-0003-2602-1873)

Yarymbash Kseniia, PhD, Associate Professor, Department of Physical Rehabilitation and Sport Medicine, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0003-4694-291X](https://orcid.org/0000-0003-4694-291X)

Відомості про авторів:

Солакович Сід, д-р мед. наук, доцент, медичний факультет Міжнародного університету Горажде; відділення судинної хірургії, Спеціальна лікарня доктора Солаковича, м. Сараєво, Боснія і Герцеговина.

Солакович Ніна, MD, дерматологічне відділення, Спеціальна лікарня доктора Солаковича, м. Сараєво, Боснія і Герцеговина. Йогунчич Анес, д-р мед. наук, старший викладач, Сараєвська школа науки і техніки, Боснія і Герцеговина.

Спахович Хайрудін, д-р мед. наук, доцент, Сараєвська школа науки і техніки, Боснія і Герцеговина.

Хайрулахович Федя, MD, магістр наук, спеціаліст з внутрішньої медицини, Центр здоров'я, м. Сараєво, Боснія і Герцеговина.

Павлович Ратко, професор, факультет фізичного виховання та спорту, Університет Східного Сараєво, Боснія і Герцеговина.

Врчіч Менсур, професор факультету спорту та фізичного виховання, Університет Сараєво, Боснія і Герцеговина.

Солакович Емір, д-р мед. наук, професор, Спеціальна лікарня доктора Солаковича, м. Сараєво, Боснія і Герцеговина.

Годін'як Аміна, д-р медичних наук, Клініка серцево-судинної хірургії та відділення судинної хірургії, клінічний центр Університету Сараєво, Боснія і Герцеговина.

Скрипченко Ірина, доцент каф. фізичного виховання, тактичної та спеціальної підготовки, Дніпропетровський державний університет внутрішніх справ, м. Дніпро, Україна.

Дорофєєва Олена, д-р мед. наук, професор каф. фізичної реабілітації та спортивної медицини, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

Яримбаш Ксенія, канд. пед. наук, доцент каф. фізичної реабілітації та спортивної медицини, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

References

- [1] Araujo, A. B., Dixon, J. M., Suarez, E. A., Murad, M. H., Guey, L. T., & Wittert, G. A. (2011). Clinical review: Endogenous testosterone and mortality in men: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96(10), 3007-3019. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1137>
- [2] Basaria, S. (2010). Androgen abuse in athletes: detection and consequences. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 95(84), 1533-1543. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-1579>
- [3] Baillargeon, J., Urban, R. J., Kuo, Y. F., Ottenbacher, K. J., Raji, M. A., Du, F., Lin, Y. L., & Goodwin, J. S. (2014). Risk of Myocardial Infarction in Older Men Receiving Testosterone Therapy. *Annals of Pharmacotherapy*, 48(9), 1138-1144. <https://doi.org/10.1177/1060028014539918>
- [4] Bagatell, C. J., Knopp, R. H., Rivier, J. E., & Bremner, W. J. (1994). Physiological levels of estradiol stimulate plasma high density lipoprotein2 cholesterol levels in normal men. *Journal of Clinical Endocrinology Metabolism*, 78(4), 855-861. <https://doi.org/10.1210/jcem.78.4.8157711>
- [5] Clark, M. J., Schopp, L. H., Mazurek, M. O., Zaniletti, I., Lammy, A. B., Martin, T. A., Thomas, F. P., & Acuff, M. E. (2008). Testosterone levels among men with spinal cord injury: relationship between time since injury and laboratory values. *American Journal Physical Medical Rehabilitation*, 87(9), 758-767. <https://doi.org/10.1097/PHM.0b013e3181837f4f>
- [6] Corona, G., Rastrelli, G., Monami, M., Guay, A., Buvat, J., Sforza, A., Forti, G., Mannucci, E., & Maggi, M. (2011). Hypogonadism as a risk factor for cardiovascular mortality in men: a meta-analytic study. *European Journal Endocrinology*, 165(5), 687-701. <https://doi.org/10.1530/EJE-11-0447>
- [7] Corona, G., Vignozzi, L., Sforza, A., & Maggi, M. (2013). Risks and benefits of late onset hypogonadism treatment: an expert opinion. *World Journal Men's Health*, 31(2), 103-125. <https://doi.org/10.5534/wjmh.2013.31.2.103>
- [8] Corona, G., Vignozzi, L., Sforza, A., Mannucci, E., & Maggi, M. (2015). Obesity and late-onset hypogonadism. *Molecular and cellular endocrinology*, 418 Pt 2, 120-133. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2015.06.031>
- [9] Corona, G., Bianchini, S., Sforza, A., Vignozzi, L., & Maggi, M. (2015a). Hypogonadism as a possible link between metabolic diseases and erectile dysfunction in aging men. *Hormones (Athens)*, 14(4), 569-578. <https://doi.org/10.14310/horm.2002.1635>
- [10] Corona, G., Rastrelli, G., Maseroli, E., Sforza, A., & Maggi, M. (2015). Testosterone Replacement Therapy and Cardiovascular Risk: A Review. *The world journal of men's health*, 33(3), 130-142. <https://doi.org/10.5534/wjmh.2015.33.3.130>
- [11] Calabresi, L., Gomaschi, M., & Franceschini, G. (2003). Endothelial protection by high-density lipoproteins: from bench to bedside. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 23(10), 1724-1731. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000094961.74697.54>
- [12] Cuchel, M., & Rader, D. J. (2006). Macrophage reverse cholesterol transport: key to the regression of atherosclerosis? *Circulation*, 113(21), 2548-2555. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.475715>
- [13] Cauley, J. A., Gutai, J. P., Kuller, L. H., & Dai, W. S. (1987). Usefulness of sex steroid hormone levels in predicting coronary artery disease in men. *American Journal of Cardiology*, 60(10), 771-777. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(87\)91021-6](https://doi.org/10.1016/0002-9149(87)91021-6)
- [14] Dunajska, K., Milewicz, A., Szymczak, J., Jędrzejuk, D., Kuliczowski, W., Salomon, P., & Nowicki, P. (2004). Evaluation of sex hormone levels and some metabolic factors in men with coronary atherosclerosis. *Aging Male*, 7(3), 197-204. <https://doi.org/10.1080/13685530400004181>
- [15] English, K. M., Steeds, R. P., Jones, T. H., Diver, M. J., & Channer, K. S. (2000). Low-dose transdermal testosterone therapy improves angina threshold in men with chronic stable angina: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Circulation*, 102(16), 1906-1911. <https://doi.org/10.1161/01.cir.102.16.1906>
- [16] English, K. M., Mandour, O., Steeds, R. P., Diver, M. J., Jones, T. H., & Channer, K. S. (2000). Men with coronary artery disease have lower levels of androgens than men with normal coronary angiograms. *European Heart Journal*, 21(11), 890-894. <https://doi.org/10.1053/euhj.1999.1873>
- [17] Gremaux, V., Drigny, J., Nigam, A., Juneau, M., Guilbeault, V., Latour, E., & Gayda, M. (2012). Long-term lifestyle intervention with optimized high-intensity interval training improves body composition, cardiometabolic risk, and exercise parameters in patients with abdominal obesity. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, 91(11), 941-950. <https://doi.org/10.1097/PHM.0b013e3182643ce0>
- [18] Haddad, R. M., Kennedy, C. C., Caples, S. M., Tracz, M. J., Boloña, E. R., Sideras, K., Uraga, M. V., Erwin, P. J., & Montori, V. M. (2007). Testosterone and cardiovascular risk in men: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Mayo Clinic Proceedings*, 82(1), 29-39. <https://doi.org/10.4065/82.1.29>
- [19] Heller, R. F., Jacobs, H. S., Vermeulen, A., & Deslypere, J. P. (1981). Androgens, oestrogens, and coronary heart disease. *British Medicine Journal*. 282(6262), 438-439. <https://doi.org/10.1136/bmj.282.6262.438>
- [20] Hata, Y., & Nakajima, K. (2000). Life-style and serum lipids and lipoproteins. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 7(4), 177-197. <https://doi.org/10.5551/jat1994.7.177>
- [21] Kokkinos, P. F., & Fernhall, B. (1999). Physical activity and high density lipoprotein cholesterol levels: what is the relationship? *Sports Medicine*, 5(5), 307-314. <https://doi.org/10.2165/00007256-199928050-00002>
- [22] Kokkinos, P. F., Holland, J. C., Narayan, P., Collier, J. A., Dotson, C. O., & Papademetriou, V. (1995). Miles run per week and high-density lipoprotein cholesterol levels in healthy, middle-aged men. A dose-response relationship. *The Archives Internal Medicine*, 55(4), 415-420.
- [23] Khazai, B., Golden, S. H., Colangelo, L. A., Swerdlow, R., Wang, C., Honoris, L., Gapstur, S. M., Ouyang, P., Cushman, M., Li, D., Kopp, P., Vaidya, D., Liu, K., Dobs, A., & Budoff, M. (2016). Association of endogenous testosterone with subclinical atherosclerosis in men: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Clinical endocrinology*, 84(5), 700-707. <https://doi.org/10.1111/cen.12997>
- [24] Khera, A. V., Cuchel, M., de la Llera-Moya, M., Rodrigues, A., Burke, M. F., Jafri, K., French, B. C., Phillips, J. A., Mucksavage, M. L., Wilensky, R. L., Mohler, E. R., Rothblat, G. H., & Rader, D. J. (2011). Cholesterol efflux capacity, high-density lipoprotein function, and atherosclerosis. *The New England Journal of medicine*, 364(2), 127-135. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1001689>
- [25] Ludwig, M., von Petzinger-Kruthoff, A., von Buquoy, M., & Stumpe, K. O. (2003). Intima media thickness of the carotid arteries: early pointer to arteriosclerosis and therapeutic endpoint. *Ultraschall Medicine*, 24(3), 162-174. <https://doi.org/10.1055/s-2003-40058>
- [26] Lafitte, M., Pradeau, V., Leroux, L., Richeboeuf, V., Tastet, S., Boulon, C., Paviot, B., Bonnet, J., & Couffignal, T. (2009). Efficacy over time of a short overall atherosclerosis management programme on the reduction of cardiovascular risk in patients after an acute coronary syndrome. *Archives of cardiovascular diseases*, 102(1), 51-58. <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2008.09.014>
- [27] Mäkinen, J., Järvisalo, M. J., Pöllänen, P., Perheentupa, A., Irjala, K., Koskenvuo, M., Mäkinen, J., Huhtaniemi, I., & Raitakari, O. T. (2005). Increased carotid atherosclerosis in andropausal middle-aged men. *Journal of the American College of Cardiology*, 45(10), 1603-1608. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.01.052>
- [28] Muraleedharan, V., Marsh, H., Kapoor, D., Channer, K. S., & Jones, T. H. (2013). Testosterone deficiency is associated with increased risk of mortality and testosterone replacement improves survival in men with type 2 diabetes. *European journal of endocrinology*, 169(6), 725-733. <https://doi.org/10.1530/EJE-13-0321>
- [29] Morgentaler, A., & Traish, A. (2020). The History of Testosterone and the Evolution of its Therapeutic Potential. *Sexual Medicine Reviews*, 8(2), 286-296. <https://doi.org/10.1016/j.sxmr.2018.03.002>
- [30] Ozata, M., Yildirimkaya, M., Bulur, M., Yilmaz, K., Bolu, E., Corakci, A., & Gundogan, M. A. (1996). Effects of gonadotropin and testosterone treatments on Lipoprotein(a), high density lipoprotein particles, and other lipoprotein levels in male hypogonadism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 81(9), 3372-3378. <https://doi.org/10.1210/jcem.81.9.8784099>
- [31] Phillips, G. B. (1976). Evidence for hyperoestrogenaemia as a risk factor for myocardial infarction in men. *Lancet*, 2(7975), 14-18. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(76\)92968-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(76)92968-8)
- [32] Phillips, G. B., Castelli, W. P., Abbott, R. D., & McNamara, P. M. (1983). Association of hyperestrogenemia and coronary heart disease in men in the Framingham cohort. *American Journal Medicine*, 74(5), 863-869. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(83\)91078-1](https://doi.org/10.1016/0002-9343(83)91078-1)
- [33] Phillips, G. B., Yano, K., & Stemmermann, G. N. (1988). Serum sex hormone levels and myocardial infarction in the Honolulu Heart Program. Pitfalls in prospective studies on sex hormones. *Journal Clinical Epidemiology*, 41(12), 1151-1156. [https://doi.org/10.1016/0895-4356\(88\)90018-2](https://doi.org/10.1016/0895-4356(88)90018-2)
- [34] Price, J. F., & Leng, G. C. (2002). Steroid sex hormones for lower limb atherosclerosis. *The Cochrane database of systematic reviews*, (1), CD000188. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000188>
- [35] Rosenson, R. S., Brewer, H. B., Jr, Chapman, M. J., Fazio, S., Husain, M. M., Kontush, A., Krauss, R. M., Otvos, J. D., Remaley, A. T., & Schaefer, E. J. (2011). HDL measures, particle heterogeneity, proposed nomenclature, and relation to atherosclerotic cardiovascular events. *Clinical Chemistry*, 57(3), 392-410. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2010.155333>
- [36] Ruige, J. B., Mahmoud, A. M., De Bacquer, D., & Kaufman, J. M. (2011). Endogenous testosterone and cardiovascular disease in healthy men: a meta-analysis. *Heart*, 97(11), 870-875. <https://doi.org/10.1136/hrt.2010.210757>
- [37] Rubinow, K. B., Vaisar, T., Tang, C., Matsumoto, A. M., Heinecke, J. W., & Page, S. T. (2012). Testosterone replacement in hypogonadal men alters the HDL proteome but not HDL cholesterol efflux capacity. *Journal of Lipid Research*, 53(7), 1376-1383. <https://doi.org/10.1194/jlr.P026005>
- [38] Sudhir, K., & Komesaroff, P. A. (1999). Clinical review 110: Cardiovascular actions of estrogens in men. *Journal of Clinical Endocrinology Metabolism*, 84(10), 3411-3415. <https://doi.org/10.1210/jcem.84.10.5954>

- [39] Seeman, E. (2001). Unresolved issues in osteoporosis in men. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 2(1), 45-64. <https://doi.org/10.1023/a:1010054924085>
- [40] Shabsigh, R., Katz, M., Yan, G., & Makhsida, N. (2005). Cardiovascular issues in hypogonadism and testosterone therapy. *American Journal of Cardiology*, 96(12B), 67M-72M. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2005.10.009>
- [41] Svartberg, J., von Mühlen, D., Mathiesen, E., Joakimsen, O., Bønaa, K. H., & Stensland-Bugge, E. (2006). Low testosterone levels are associated with carotid atherosclerosis in men. *Journal Internal Medicine*, 259(6), 576-582. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2006.01637.x>
- [42] Srinivas-Shankar, U., Roberts, S. A., Connolly, M. J., O'Connell, M. D., Adams, J. E., Oldham, J. A., & Wu, F. C. (2010). Effects of testosterone on muscle strength, physical function, body composition, and quality of life in intermediate-frail and frail elderly men: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Journal Clin Endocrinology Metabolism*, 95(2), 639-650. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-1251>
- [43] Shores, M. M., & Matsumoto, A. M. (2014). Testosterone, aging and survival: biomarker or deficiency. *Current Opinion Endocrinology Diabetes Obesity*, 21(3), 209-216. <https://doi.org/10.1097/MED.000000000000057>
- [44] Shivanand Reddy, K. V., Thrishuli, P. B., & Manjunath S. (2014). Relation between low serum testosterone level and peripheral arterial disease in men and clinical evaluation of effect of testosterone administration. *Surgery Current Research*, 4(6), 63. <https://doi.org/10.4172/2161-1076.S1.016>
- [45] Solakovic, S., Vrcic, M., Pavlovic, R., & Pupiš, M. (2016). HDL Level in Amateur Bodybuilders who Misuse the Combination of Testosterone Products and Anabolic Steroids in Bosnia and Herzegovina. *Slovak Journal of Sport Science*, 1(1), 1-8.
- [46] Solakovic, S., Vrcic, M., Solakovic, N., & Pavlović, R. (2016). Irrational Abuse of Testosterone and Mass Supplements by Recreational Bodybuilders with «Adonis Complex» Leads to Potential Cardiovascular Diseases and Psychophysical Disorders *International Journal of Sports Science*, 6(6), 230-236.
- [47] Solaković, S., Vrcić, M., & Pavlović, R. (2016). Benefits of physical activity on diabetic and non-diabetic patients in fontaine's stage IIa of peripheral artery disease in Bosnia and Herzegovina. *Journal of Physical Education Research*, 3(2), 23-33.
- [48] Snyder, P. J., Kopperdahl, D. L., Stephens-Shields, A. J., Ellenberg, S. S., Cauley, J. A., Ensrud, K. E., Lewis, C. E., Barrett-Connor, E., Schwartz, A. V., Lee, D. C., Bhasin, S., Cunningham, G. R., Gill, T. M., Matsumoto, A. M., Swerdloff, R. S., Basaria, S., Diem, S. J., Wang, C., Hou, X., Cifelli, D., ... Keaveny, T. M. (2017). Effect of Testosterone Treatment on Volumetric Bone Density and Strength in Older Men With Low Testosterone: A Controlled Clinical Trial. *JAMA internal medicine*, 177(4), 471-479. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2016.9539>
- [49] Tanasescu, M., Leitzmann, M. F., Rimm, E. B., Willett, W. C., Stampfer, M. J., & Hu, F. B. (2002). Exercise type and intensity in relation to coronary heart disease in men. *Journal of the American Medical Association*, 288(16), 1994-2000. <https://doi.org/10.1001/jama.288.16.1994>
- [50] Tivesten, A., Mellström, D., Jutberger, H., Fagerberg, B., Lernfelt, B., Orwoll, E., Karlsson, M. K., Ljunggren, O., & Ohlsson, C. (2007). Low serum testosterone and high serum estradiol associate with lower extremity peripheral arterial disease in elderly men. The MrOS Study in Sweden. *Journal of the American College of Cardiology*, 50(11), 1070-1076. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.04.088>
- [51] Torkler, S., Wallaschofski, H., Baumeister, S. E., Völzke, H., Dörr, M., Felix, S., Rettig, R., Nauck, M., & Haring, R. (2011). Inverse association between total testosterone concentrations, incident hypertension and blood pressure. *The aging male*, 14(3), 176-182. <https://doi.org/10.3109/13685538.2010.529194>
- [52] Vanhees, L., Schepers, D., & Fagard, R. (1997). Comparison of maximum versus submaximum exercise testing in providing prognostic information after acute myocardial infarction and/or coronary artery bypass grafting. *American Journal of Cardiology*, 80(3), 257-262. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(97\)00342-1](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(97)00342-1)
- [53] Webb, C. M., Adamson, D. L., de Zeigler, D., & Collins, P. (1999). Effect of acute testosterone on myocardial ischemia in men with coronary artery disease. *The American journal of cardiology*, 83(3), 437-439. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(98\)00880-7](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(98)00880-7)
- [54] Yarrow, J. F., Conover, C. F., Beggs, L. A., Beck, D. T., Otzel, D. M., Balazs, A., Combs, S. M., Miller, J. R., Ye, F., Aguirre, J. I., Neuville, K. G., Williams, A. A., Conrad, B. P., Gregory, C. M., Wronski, T. J., Bose, P. K., & Borst, S. E. (2014). Testosterone dose dependently prevents bone and muscle loss in rodents after spinal cord injury. *Journal of neurotrauma*, 31(9), 834-845. <https://doi.org/10.1089/neu.2013.3155>
- [55] Zmuda, J. M., Yurgalevitch, S. M., Flynn, M. M., Bausserman, L. L., Saratelli, A., Spannaus-Martin, D. J., Herbert, P. N., & Thompson, P. D. (1998). Exercise training has little effect on HDL levels and metabolism in men with initially low HDL cholesterol. *Atherosclerosis*, 137(1), 215-221. [https://doi.org/10.1016/s0021-9150\(97\)00257-8](https://doi.org/10.1016/s0021-9150(97)00257-8)

Стан пуринового метаболізму у хворих на цукровий діабет 1 типу

А. О. Черняєва ^{ID} *1,2,A,B,C,D, М. Р. Микитюк ^{ID} 1,A,C,D, Ю. І. Караченцев ^{ID} 1,2,A,C,D,E,F, О. І. Плехова ^{ID} 1,B,C, Л. Ю. Сергієнко ^{ID} 1,B,C

¹Державна установа «Інститут проблем ендокринної патології імені В. Я. Данилевського Національної академії медичних наук України», м. Харків, ²Харківський національний медичний університет, Україна

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

Мета роботи – здійснити комплексний аналіз стану пуринового метаболізму (ПМ) й оцінити його особливості у хворих на цукровий діабет 1 типу.

Матеріали та методи. Обстежили 181 хворого на цукровий діабет (ЦД) 1 типу (94 жінки і 87 чоловіків) віком $42,5 \pm 12,1$ року. В венозній крові натще визначили показники стану вуглеводного обміну, концентрацію креатиніну (Кр) методом Поппера, пуринові основи (ПО) – фотометричним методом, сечову кислоту (СК) – колориметричним методом, активність ксантинооксидази (КО) – фотометричним методом. Екскрецію СК визначили колориметричним методом, Кр – ензиматичним.

Розраховували $R_{СК}$, фракційний кліренс СК ($FK_{СК}$), сумарну канальцеву реабсорбцію СК ($СКР_{СК}$) та активність гіпоксантин-гуанін-фосфорибозилтрансферази (ГГФРТ). У групу порівняння, репрезентативну за віком і статтю учасників, увійшли 25 здорових добровольців.

Результати. Спрямованість відхилень ПМ у хворих на ЦД 1 типу вказувала на надмірне посилення катаболізму ПО і недостатність їх реутилізації. Структура виявлених порушень: гіперурикемія (ГУ) (13,8%), посилений $R_{СК}$ (42,8%), підвищення активності КО (35,6%) та пригнічення активності ГГФРТ (53,3%). У майже 56% обстежених виявили високі концентрації ПО, а ГУ діагностували тільки в кожного сьомого пацієнта. Встановили, що концентрації ПО негативно корелюють із рівнем активності КО.

Найбільш інформативними для оцінювання стану ПМ у хворих на ЦД 1 типу були $R_{СК}$ і рівень активності КО. $R_{СК}$ значущо асоційований із рівнем екскреції СК та активністю ГГФРТ. Виявили зв'язок $R_{СК}$ і $FK_{СК}$ із рівнем HbA_{c1} . Чим вищий рівень HbA_{c1} , тим більше зростає кліренс $R_{СК}$, особливо $FK_{СК}$. Це призводить до суттєвого зниження $СКР_{СК}$. Рівень HbA_{c1} в обстежених асоціювався з рівнем активності ГГФРТ.

Висновки. Для ПМ при ЦД 1 типу характерна висока інтенсивність, що реалізується шляхом зниження анаболізму, підвищеного окислення та пригнічення реутилізації ПО. Урикемія неадекватно відбиває рівень продукції СК у хворих на ЦД 1 типу. Виразність порушень ПМ у хворих на ЦД 1 типу асоційована зі станом компенсації вуглеводного обміну.

Ключові слова:

цукровий діабет 1 типу, пуриновий метаболізм, пуринові основи, ксантинооксидаза, гіпоксантин-гуанін-фосфорибозил-трансфераза.

Запорізький медичний журнал. 2023. Т. 25, № 2(137). С. 109-114

*E-mail: annakholodnaja2008@gmail.com

Purine metabolism state in patients with type 1 diabetes mellitus

A. O. Cherniaeva, M. R. Mykytiuk, Yu. I. Karachentsev, O. I. Pliekhova, L. Yu. Serhiienko

The aim of the study. To carry out a comprehensive analysis of the purine metabolism (PM) state and assess its features in patients with type 1 diabetes mellitus (DM).

Materials and methods. 181 patients with type 1 DM were examined (94 women and 87 men) aged 42.5 ± 12.1 years. Indicators of the carbohydrate metabolism state, creatinine (Cr) concentration by the method of Popper, purine bases (PBs) and the activity of xanthine oxidase (XO) by a photometric method, uric acid (UA) by a colorimetric method were determined in fasting venous blood. UA excretion was detected by the colorimetric method, Cr by an enzymatic method.

Renal UA clearance (RC_{UA}), fractional UA clearance (FC_{UA}), total UA tubular reabsorption (TTR_{UA}) and hypoxanthine-guanine-phosphoribosyltransferase (HGPRT) activity were calculated. The comparison group, representative in terms of age and sex, included 25 healthy volunteers.

Results. PM changes in patients with type 1 DM were orientated towards an excessively increased catabolism and insufficient reutilization of PBs. The structure of the detected disorders was as follows: hyperuricemia (HU) (13.8%), enhanced RC_{UA} (42.8%), increased XO activity (35.6%) and inhibition of HGPRT activity (53.3%). In about 56% of the subjects, high concentrations of PBs were found, and HU was diagnosed only in every seventh subject.

It was identified that PB concentrations were negatively correlated with the level of XO activity. RC_{UA} and XO activity levels were revealed to be of the greatest informational value for assessing the PM state in patients with type 1 DM. RC_{UA} was significantly associated with the level of UA excretion and HGPRT activity. Relationships of RC_{UA} and FC_{UA} with HbA_{c1} levels were established. The higher the level of HbA_{c1} , the greater the clearance of RC_{UA} was, especially FC_{UA} , which led to a significant decrease in TTR_{UA} .

Conclusions. PM in type 1 DM is characterized by a high intensity, which is realized due to a decrease in anabolism, increased oxidation and suppression of PB reutilization. Uricemia inadequately reflects the level of UA production in patients with type 1 DM. The severity of PM disorders in type 1 DM patients is associated with the carbohydrate metabolism compensation state.

Key words:

type 1 diabetes mellitus, purine metabolism, purine bases, xanthine oxidase, hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase.

Zaporozhye medical journal 2023; 25 (2), 109-114

За даними популяційних досліджень, гіперурикемія (ГУ) – фактор ризику цукрового діабету (ЦД) 2 типу [1–3]. Відомо, що підвищення концентрації сечової кислоти (СК) у крові на 59,48 мкмоль/л вище від референтного значення збільшує ризик виникнення ЦД 2 типу на 6–17 % [4,5]. Встановлено, що з ГУ асоційовані інсулінорезистентність [1] і дисфункція β-клітин підшлункової залози [6]. В осіб із нормоурикемією (НУ) визначили зв'язок між концентрацією СК у крові та рівнем глікемії [7]. Проте наявність прямого зв'язку між порушеннями пуринового метаболізму (ПМ) та ЦД остаточно не з'ясовано [8]. Хоча причинно-наслідковий зв'язок між ГУ та ЦД досі є предметом дискусій, в експерименті доведено можливість ГУ-індукованого пошкодження β-клітин підшлункової залози.

Стан ПМ у хворих на ЦД 1 типу вивчено недостатньо. Аналіз попередніх досліджень показав, що більшість науковців обмежувалися лише вивченням урикемії без визначення вмісту пуринових основ (ПО), урахування добової екскреції СК, ренального кліренсу СК ($PK_{СК}$), активності ключових ферментів окиснення (ксантиноксидаза – КО) та реутилізації пуринових основ (гіпоксантин-гуанін-фосфорибозилтрансфераза – ГГФРТ). Крім того, дослідження стану ПМ у хворих на ЦД 1 типу не враховували особливості клініко-метаболического статусу пацієнтів, що могло впливати на трактування виявлених особливостей ПМ.

Мета роботи

Здійснити комплексний аналіз стану пуринового метаболізму й оцінити його особливості у хворих на цукровий діабет 1 типу.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження здійснили в клініці ДУ «Інститут проблем ендокринної патології імені В. Я. Данилевського НАМН України» відповідно до законодавства України і принципів Гельсінської Декларації з прав людини. Дизайн дослідження, інформація для хворого та форма інформованої згоди на участь у дослідженні розглянуті й ухвалені Комісією з питань етики інституту.

Обстежили 181 хворого на ЦД 1 типу (94 жінки і 87 чоловіків) віком $42,5 \pm 12,1$ року. Структура контингенту обстежених за тривалістю захворювання: до 1 року – 15,5 %, від 1 до 5 років – 25,9 %, від 5 до 10 років – 21,0 %, понад 10 років – 37,6 %. Характеристику обстежених наведено в таблиці 1.

Здійснили антропометричні дослідження: вимірювання зросту (м) хворих – за допомогою медичного механічного ростоміра Харпендена, маси тіла (кг) – на електронних вагах Beurer GS 20 Summer Sky з точністю вимірювання до 100 г (максимальна вага – 180 кг). Індекс маси тіла (ІМТ, kg/m^2) розраховували як відношення маси тіла (кг) до зросту (m^2).

Аналіз біохімічних показників венозної крові передбачав визначення рівня глікемії натще ($ГК_{н}$) і постпрандіальної глікемії ($ГК_{пп}$, ммоль/л) глюкозооксидазним методом, рівня глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c} , %) – колориметричним методом, концентрації креатиніну (Kp , мкмоль/л) – методом Поппера за ко-

льоровою реакцією Леффе (референтні значення для жінок – 44–97; для чоловіків – 44–115), СК (мкмоль/л) – колориметричним методом (референтні значення: для чоловіків – <420 мкмоль/л, для жінок – <350 мкмоль/л), ПО (гуанін (норма – 128–255), аденін (норма – 90–180), ксантин (норма – 100–188), гіпоксантин (норма – 104–217) у крові – фотометричним методом за Б. Д. Луцик і співавт. (2011 р.) [9,10]. Концентрацію пуринових основ наведено як коефіцієнт екстинції (ϵ). Референтні значення концентрацій пуринових основ встановили під час обстеження 25 осіб групи порівняння методом випадкової вибірки. Активність КО в крові (нмоль/хв/мл) визначили фотометричним методом за допомогою тест-системи Xanthine Oxidase Assay Kit (Sigma-aldrich, USA).

Екскрецію СК (ммоль/л) визначили колориметричним методом, Kp (мкмоль/добу) – ензиматичним методом (референтні значення для чоловіків – 7,1–17,7; для жінок – 5,3–15,9).

Ренальний кліренс СК ($PK_{СК}$, мл/хв) (норма – 9,0–12,0 мл/хв) розраховували за формулою: $PK_{СК} = (\text{добова екскреція СК} \times \text{об'єм сечі}) / \text{СК у крові}$.

Швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ) визначили за формулами CKD-EPI за допомогою калькулятора Національного ниркового фонду США [11].

Фракційний кліренс СК ($FK_{СК}$, %) (норма – 1–15) розраховували за формулою: $FK_{СК} = (\text{добова екскреція СК} \times Kp \text{ крові}) / (\text{СК крові} \times Kp \text{ сечі}) \times 100$.

Сумарну канальцеву реабсорбцію СК ($СКP_{СК}$, %) (норма – 85–90) встановили за формулою: $СКP_{СК} = 100 - FK_{СК}$.

Активність ГГФРТ у крові визначили як відношення рівня екскреції СК до рівня екскреції Kp (референтні значення – 0,19–0,50 ммоль СК на 1 ммоль Kp) [12]. ГГФРТ >0,51 вказує на частковий дефіцит активності ферменту; <0,19 – на активацію анаболічного шляху депонування ПО.

У групу порівняння, репрезентативну за віком і статтю учасників, увійшли 25 здорових добровольців.

Статистичний аналіз результатів здійснили, використавши програмний комплекс Statgraphics Centurion 18.0. Нормальність розподілу змінних визначили за допомогою тесту Шапіро–Вілка. Для порівняння декількох груп змінних із розподілом, що відрізнявся від нормального, застосували критерій Крускала–Волліса. Для виявлення зв'язку між клінічними та біохімічними показниками з нормальним розподілом змінних використали регресійний аналіз. Зв'язок між кількісними перемінними з розподілом, що відрізнявся від нормального, встановили за допомогою кореляційного аналізу за Спірманом (r_s). Перевірку нульових гіпотез здійснили на рівні значущості $p \leq 0,05$. Результати наведено в таблицях як $\bar{X} \pm s$; $\bar{X} \pm s\bar{X}$, де \bar{X} – середнє арифметичне, s – стандартне відхилення.

Результати

Дослідження ПМ у хворих на ЦД 1 типу показало наявність суттєвих відхилень майже всіх параметрів (табл. 2). Спрямованість цих відхилень свідчила про надмірне посилення пуринового катаболізму у хворих на ЦД 1 типу.

У крові хворих на ЦД 1 типу концентрація ПО та рівень активності КО в крові значущо вищі порівняно з показниками у групі порівняння, а концентрація СК у крові вірогідно не відрізнялася. Істотно вищі значення екскреції СК, $RK_{СК}$ та $EK_{СК}$ у хворих на ЦД 1 типу щодо групи порівняння свідчили про підвищення продукції СК та прискорення її виведення нирками (табл. 2). В обстежених виявили значуще зниження активності ГГФРТ щодо показника групи порівняння – $0,19 \pm 0,03$ та $0,35 \pm 0,06$ відповідно, $p < 0,004$. Це вказувало на пригнічення реутилізації ПО й активацію анаболічного шляху їх депонування.

Структура виявлених порушень ПМ у хворих на ЦД 1 типу: ГУ (13,8%), посилений $RK_{СК}$ (42,8%), підвищення активності КО (35,6%) та пригнічення активності ГГФРТ (53,3%). У майже 56% обстежених виявили високі концентрації ПО в крові, а ГУ діагностували тільки в кожного сьомого пацієнта. Отже, структура порушень ПМ свідчить про посилений катаболізм ПО і недостатність їх реутилізації в пацієнтів, залучених у дослідження.

Надалі здійснили порівняльний аналіз досліджених показників стану ПМ у хворих на ЦД 1 типу залежно від наявності ГУ (табл. 3).

Встановили, що показники ПМ у хворих із ГУ значущо відрізнялися від таких у пацієнтів із НУ (табл. 3). Так, в обстежених із ГУ виявили вірогідне посилення $RK_{СК}$, $FK_{СК}$, підвищення рівня активності КО в крові, зниження $СКР_{СК}$ і пригнічення рівня активності ГГФРТ у крові. Ці відмінності вказують на суттєвіші порушення ПМ у хворих на ЦД 1 типу з ГУ порівняно з пацієнтами з НУ та свідчать про порушення ПМ, що вже наведені та характерні для хворих на ЦД 1 типу, а саме посилений катаболізм пуринових основ і недостатність їх реутилізації.

Концентрація ПО в крові негативно корелює з рівнем активності КО в крові: $r_s = -0,51$, $p < 0,0001$ – для аденіну; $r_s = -0,31$, $p < 0,001$ – для гуаніну; $r_s = -0,35$, $p < 0,001$ – для гіпоксантину; $r_s = -0,41$, $p < 0,001$ – для ксантину. Отже, чим вищий рівень активності КО в крові, тим швидше вони окислюються. Виявили позитивний кореляційний зв'язок між рівнем активності КО та концентрацією СК у крові ($r_s = 0,32$, $p < 0,01$). Встановили, що рівень урикемії в обстежених не корелював із рівнем добової екскреції СК. Це дає підстави вважати, що рівень урикемії у хворих на ЦД 1 типу не відбиває загальну продукцію СК в організмі. За результатами кореляційного аналізу, найбільш інформативними під час оцінювання стану ПМ у хворих на ЦД 1 типу є $RK_{СК}$ і рівень активності КО в крові. Пояснюємо це тим, що з $RK_{СК}$ значущо асоційовані рівні екскреції СК ($r_s = 0,71$, $p < 0,0001$) та активності ГГФРТ ($r_s = -0,40$, $p < 0,001$).

Визначили сильніший кореляційний зв'язок між рівнями активності КО в крові й екскреції СК ($r_s = 0,48$, $p < 0,001$) порівняно із силою зв'язку між рівнем активності КО та концентрацією СК в крові ($r_s = 0,32$, $p < 0,01$).

Доведено, що стан ПМ та екскреція СК залежать від стану компенсації вуглеводного обміну в пацієнтів. Визначили, що з рівнем HbA_{c1} у хворих на ЦД 1 типу асоціюються $RK_{СК}$ ($r_s = 0,38$, $p < 0,01$) і $FK_{СК}$ ($r_s = 0,43$, $p < 0,001$). Отже, чим вищий рівень HbA_{c1} , тим більше зростає кліренс $RK_{СК}$, особливо $FK_{СК}$. Це призводить до суттєвого зниження $СКР_{СК}$, $СКР_{СК}$, як і глюкози, – ак-

Таблиця 1. Характеристика хворих на ЦД 1 типу

Показник, одиниці вимірювання	Хворі на ЦД 1 типу (n = 181)
Вік, роки	42,5 ± 12,4
Вік маніфесту, роки	25,2 ± 12,1
Тривалість захворювання, роки	9,4 ± 0,8
ІМТ, кг/м ²	25,8 ± 4,6
ГК _{нат} , ммоль/л	9,3 ± 3,1
ГК _{пп} , ммоль/л	8,3 ± 2,8
HbA _{c1} , %	7,2 ± 1,4
Кр крові, мкмоль/л	88,8 ± 11,83
Екскреція Кр, мкмоль/добу	11,1 ± 1,3
рШКФ _{СКД-ЕРІ} , мл/хв/м ²	90,4 ± 17,7

ІМТ: індекс маси тіла; ГК_{нат}: глікемія натще; ГК_{пп}: післяпрандiальна глікемія; HbA_{c1}: глікований гемоглобін; Кр: креатинін; рШКФ: розрахункова швидкість клубочкової фільтрації за формулою СКД-ЕРІ.

Таблиця 2. Аналіз показників ПМ у хворих на ЦД 1 типу

Показник, одиниці вимірювання	Група порівняння (n = 20)	Хворі на ЦД 1 типу (n = 181)	p
Аденін, ε ₁	160,3 ± 12,2	267,5 ± 26,3	<0,001
Гуанін, ε ₁	193,8 ± 10,2	316,3 ± 29,8	<0,0001
Ксантин, ε ₁	142,5 ± 12,8	238,0 ± 18,3	<0,001
Гіпоксантин, ε ₁	165,1 ± 11,9	288,0 ± 23,2	<0,0001
СК у крові, мкмоль/л	237,5 ± 82,6	278,2 ± 112,9	NS
Екскреція СК, ммоль/л/добу	3,16 ± 0,65	5,91 ± 1,07	<0,001
Активність КО, нмоль/хв/мл	2,51 ± 0,24	4,41 ± 0,34	<0,002
$RK_{СК}$, мл/хв	10,56 ± 1,43	15,56 ± 1,36	<0,03
$FK_{СК}$, %	14,34 ± 2,6	26,34 ± 1,2	<0,0001
$СКР_{СК}$, %	85,7 ± 11,3	73,7 ± 9,6	<0,01
Активність ГГФРТ, ммоль СК/1 ммоль Кр	0,35 ± 0,06	0,19 ± 0,03	<0,004

СК: сечова кислота; КО: ксантинооксидаза; $RK_{СК}$: ренальний кліренс сечової кислоти; $FK_{СК}$: ефективний (фракційний) кліренс сечової кислоти; $СКР_{СК}$: сумарна канальцева реабсорбція сечової кислоти; ГГФРТ: гіпоксантин-гуанін-фосфорибозилтрансфераза.

Таблиця 3. Порівняльний аналіз показників ПМ у хворих на ЦД 1 типу з ГУ чи без неї

Показник, одиниці вимірювання	Хворі на ЦД 1 типу, НУ (n = 156)	Хворі на ЦД 1 типу, ГУ (n = 25)	p
Аденін, ε ₁	182,1 ± 10,3	267,5 ± 26,3	<0,01
Гуанін, ε ₁	209,1 ± 10,2	316,3 ± 29,8	<0,0001
Ксантин, ε ₁	162,4 ± 11,2	238,0 ± 18,3	<0,01
Гіпоксантин, ε ₁	187,6 ± 10,9	288,0 ± 23,2	<0,02
СК в крові, мкмоль/л	217,5 ± 52,3	386,1 ± 72,8	<0,01
Екскреція СК, ммоль/л/добу	2,28 ± 0,31	6,68 ± 1,06	<0,0001
Активність КО, нмоль/хв/мл	2,78 ± 0,44	5,31 ± 0,54	<0,001
$RK_{СК}$, мл/хв	12,2 ± 1,1	19,5 ± 1,3	<0,01
$FK_{СК}$, %	18,4 ± 1,6	30,3 ± 1,2	<0,001
$СКР_{СК}$, %	81,6 ± 8,3	69,7 ± 6,7	<0,02
Активність ГГФРТ, ммоль СК/1 ммоль Кр	0,25 ± 0,02	0,15 ± 0,01	<0,001

СК: сечова кислота; КО: ксантинооксидаза; $RK_{СК}$: ренальний кліренс сечової кислоти; $FK_{СК}$: ефективний (фракційний) кліренс сечової кислоти; $СКР_{СК}$: сумарна канальцева реабсорбція сечової кислоти; ГГФРТ: гіпоксантин-гуанін-фосфорибозилтрансфераза.

тивний процес, що потребує енергетичних субстратів і відповідної системи транспортерів. Крім того, рівень HbA_{c1} в обстежених асоціювався з рівнем активності ГГФРТ ($r_s = 0,46$, $p < 0,01$).

Отже, порушення ПМ при ЦД цього типу зумовлені прискореним катаболізмом ПО та зниженням їх реутилізації. Ступінь виразності порушень ПМ у хворих на ЦД 1 типу асоційований зі станом віддаленої компенсації вуглеводного обміну. Враховуючи це, припускаємо,

що швидкість виникнення порушень ПМ у хворих на ЦД залежить від тривалості періоду декомпенсації вуглеводного обміну. Порушення ПМ у хворих на ЦД 1 типу є доволі інертними з погляду їхньої зворотності, а успіх харчової та медикаментозної корекції залежить від досягнення віддаленої компенсації вуглеводного обміну (цільового рівня HbA_{1c}).

Обговорення

Під час комплексного аналізу стану пуринового метаболізму й оцінювання його особливостей саме у хворих на ЦД 1 типу, що й досі залишається недостатньо вивченим, виявили суттєві відхилення майже всіх параметрів. Це свідчить про надмірне посилення пуринового катаболізму. У попередніх дослідженнях [13–15] показано відхилення лише окремих параметрів.

У фаховій літературі наведено доволі неоднозначні відомості щодо значень екскреції СК, $PK_{СК}$ і $EK_{СК}$ у хворих на ЦД 1 типу [12,14,15]. В дослідженні, що здійснили, встановлено значущо вищі їхні рівні щодо групи порівняння. Це вказує на підвищення продукції СК і прискорення виведення її нирками.

Здійснивши порівняльний аналіз показників стану ПМ у хворих на ЦД 1 типу залежно від наявності ГУ, встановили: ці показники у хворих із ГУ значущо відрізнялися від таких у пацієнтів із НУ. У хворих із ГУ спостерігали значуще посилення $PK_{СК}$, $FK_{СК}$, підвищення рівня активності КО в крові, зниження $СКP_{СК}$ та пригнічення рівня активності ГГФРТ у крові. Це свідчить про істотніші порушення ПМ у хворих на ЦД 1 типу з ГУ порівняно з пацієнтами з НУ та відбиває зміни ПМ, що характерні для хворих на ЦД 1 типу та вже описані (посилений катаболізм пуринових основ і недостатність їх реутилізації). Ці висновки зіставні з результатами попередніх досліджень [5,7,12,15].

СК як кінцевий продукт ПМ (на відміну від її попередників) видаляється з крові через нирки. Питома вага ПУ, що виводяться нирками, порівняно невисока. Гуанін у нормі взагалі не надходить у сечу. За звичайних умов попередники СК через кров транспортуються в органи і тканини організму, особливо в ті, що їх потребують, оскільки самі вони їх не синтезують або синтезують у малих кількостях (периферичні лімфоцити, головний мозок тощо). Отже, СК, що виводиться нирками, вже не пов'язана з концентрацією своїх попередників у крові та рівнем активності КО в крові. В окремих дослідженнях показано, що рівень СК у сироватці крові хворих на ЦД вищий, ніж у здорових, супроводжується тяжкою альбумінурією та високим рівнем креатиніну сироватки [6,15]. Якщо у здорової людини концентрація СК у крові асоційована з її продукцією, то у хворих на ЦД 1 типу, коли створюються додаткові умови для прискорення ренального транзиту уратів, стан ПМ більше відбиває рівень урикурії, а не урикемії.

В осіб із нормоурикемією встановили зв'язок між концентрацією СК у крові та рівнем глікемії [7]. Проте наявність прямого зв'язку між порушеннями пуринового метаболізму та ЦД остаточно не доведено [8]. У нашому дослідженні показано, що стан ПМ та екскреція СК залежать від стану компенсації вуглеводного обміну. Припустили, що надлишок глюкози в каналцях нефрону

конкурентно пригнічує реабсорбцію СК, оскільки глюкоза та СК мають однакові локуси для реабсорбції. Навіть якщо рівень глікемії не перевищує «нирковий» поріг (8,8–10,0 ммоль/л), глюкоза починає конкурувати із СК за локуси реабсорбції та транспортери.

Висновки

1. Для пуринового метаболізму у хворих на цукровий діабет 1 типу характерна висока інтенсивність, що реалізується шляхом зниження анаболізму, підвищеного окиснення та пригнічення реутилізації пуринових основ.

2. У структурі порушень пуринового метаболізму у хворих на ЦД 1 типу домінують гіперурикемія (13,8 %), посилення ренального кліренсу сечової кислоти (42,8 %), підвищення рівня активності ксантинооксидази (35,6 %) та пригнічення активності гіпоксантин-гуанін-фосфорибозилтрансферази (53,3 %) крові.

3. Рівень урикемії у хворих на цукровий діабет 1 типу неадекватно відбиває рівень продукції сечової кислоти в організмі: високі концентрації пуринових основ у крові виявили у 56 % хворих, а гіперурикемію діагностували тільки у кожного сьомого пацієнта.

4. Виразність порушень пуринового метаболізму у хворих на цукровий діабет 1 типу асоційована зі станом компенсації вуглеводного обміну.

Перспективи подальших досліджень полягають у поглибленому вивченні стану порушень пуринового метаболізму у хворих на цукровий діабет, враховуючи особливості їхнього клініко-метаболического статусу.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 19.01.2023

Після доопрацювання / Revised: 30.01.2023

Прийнято до друку / Accepted: 16.02.2023

Відомості про авторів:

Черняєва А. О., канд. мед. наук, доцент каф. ендокринології та дитячої ендокринології, Харківський національний медичний університет; зав. поліклініки, ДУ «Інститут проблеми ендокринної патології імені В. Я. Данилевського НАМН України», м. Харків, лікар-ендокринолог вищої категорії.

ORCID ID: [0000-0002-2812-3323](https://orcid.org/0000-0002-2812-3323)

Микитюк М. Р., д-р мед. наук, професор, заступник директора з наукової роботи, ДУ «Інститут проблем ендокринної патології імені В. Я. Данилевського НАМН України», м. Харків.

ORCID ID: [0000-0002-6169-7628](https://orcid.org/0000-0002-6169-7628)

Караченцев Ю. І., д-р мед. наук, професор, директор ДУ «Інститут проблем ендокринної патології імені В. Я. Данилевського НАМН України», зав. кафедр ендокринології та дитячої ендокринології, Харківський національний медичний університет, академік НАМН України, лікар-хірург вищої категорії.

ORCID ID: [0000-0003-1317-6999](https://orcid.org/0000-0003-1317-6999)

Плехова О. І., д-р мед. наук, професор, провідний науковий співробітник відділу патоморфології та генетики ендокринних захворювань, ДУ «Інститут проблем ендокринної патології імені В. Я. Данилевського НАМН України», м. Харків.

ORCID ID: [0000-0002-3158-506X](https://orcid.org/0000-0002-3158-506X)

Сергієнко Л. Ю., д-р мед. наук, професор, провідний науковий співробітник відділу патоморфології та генетики ендокринних захворювань, ДУ «Інститут проблем ендокринної патології імені В. Я. Данилевського НАМН України», м. Харків.

ORCID ID: [0000-0002-1474-222X](https://orcid.org/0000-0002-1474-222X)

Information about the authors:

Cherniaieva A. O., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Endocrinology and Pediatric Endocrinology, Kharkiv National Medical University; Head of the Polyclinic of the State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", doctor-endocrinologist of the highest category.

Mykytiuk M. R., MD, PhD, DSc, Professor, Deputy Director for Scientific Work, State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv.

Karachentsev Yu. I., MD, PhD, DSc, Professor, Director of the State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Head of the Surgical Department; Head of the Department of Endocrinology and Pediatric Endocrinology, Kharkiv National Medical University, Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, doctor-surgeon of the highest category.

Pliekhova O. I., MD, PhD, DSc, Professor, Leading Researcher of the Department of Pathomorphology and Genetics of Endocrine Diseases, State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv.

Serhienko L. Yu., MD, PhD, DSc, Professor, Leading Researcher of the Department of Pathomorphology and Genetics of Endocrine Diseases, State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv.

Список літератури

- [1] Serum Uric Acid Levels are Associated with Cardiometabolic Risk Factors in Healthy Young and Middle-Aged Adults / T. D. S. Ferreira et al. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2018. Vol. 111, Iss. 6. P. 833-840. <https://doi.org/10.5935/abc.20180197>
- [2] Diabetes Distress and Care Registry at Tenri Study Group. Serum uric acid levels are associated with increased risk of newly developed diabetic retinopathy among Japanese male patients with type 2 diabetes: A prospective cohort study (diabetes distress and care registry at Tenri [DDCRT 13]) / H. Kuwata et al. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2017. Vol. 33, Iss. 7. <https://doi.org/10.1002/dmrr.2905>
- [3] Serum Uric Acid concentration is associated with insulin resistance and impaired insulin secretion in adults at risk for Type 2 Diabetes / F. D. Martínez-Sánchez et al. *Primary care diabetes*. 2021. Vol. 15, Iss. 2. P. 293-299. <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2021.06.010>
- [4] Serum uric acid and its change with the risk of type 2 diabetes: A prospective study in China / H. Su et al. *Primary care diabetes*. 2021. Vol. 15, Iss. 6. P. 1002-1006. <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2021.06.010>
- [5] Elevation of serum uric acid and incidence of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis / Y. L. Xu et al. *Chronic diseases and translational medicine*. 2016. Vol. 2, Iss. 2. P. 81-91. <https://doi.org/10.1016/j.cdtm.2016.09.003>
- [6] Hyperuricemia Predisposes to the Onset of Diabetes via Promoting Pancreatic β -Cell Death in Uricase-Deficient Male Mice / J. Lu et al. 2020. Vol. 69, Iss. 6. P. 1149-1163. <https://doi.org/10.2337/db19-0704>
- [7] Relationship between resistance to insulin-mediated glucose uptake, urinary uric acid clearance, and plasma uric acid concentration / F. Facchini, Y. D. Chen, C. B. Hollenbeck, G. M. Reaven. *JAMA*. 1991. Vol. 266, Iss. 21. P. 3008-3011.
- [8] Changes Over Time in Uric Acid in Relation to Changes in Insulin Sensitivity, Beta-Cell Function, and Glycemia / A. Volpe et al. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2020. Vol. 105, Iss. 3. P. e651-9. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgz199>
- [9] Клінічна лабораторна діагностика : навч. посіб. / за ред. Б. Д. Луцка. Київ : Медицина, 2011. 288 с.
- [10] Serum uric acid and high-risk pregnancy: an intriguing correlation in advanced pregnant women / Y. F. Peng et al. *Annals of translational medicine*. 2018. Vol. 6. P. 451. <https://doi.org/10.21037/atm.2018.11.03>
- [11] Weingart C., Wirnsberger G. H. Klinische Implikationen der geschätzten glomerulären Filtrationsrate [Clinical implications of the estimated glomerular filtration rate]. *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie*. 2021. Vol. 54, Iss. 3. P. 205-210. [in German]. <https://doi.org/10.1007/s00391-021-01839-1>
- [12] Ueda S., Hirata T., Sakasegawa S. I. Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase is activated via positive cooperativity between guanine and IMP. *FEBS letters*. 2022. Vol. 596, Iss. 8. P. 1072-1080. <https://doi.org/10.1002/1873-3468.14306>
- [13] Uric acid participating in female reproductive disorders: a review / J. Hu, W. Xu, H. Yang, L. Mu. *Reproductive biology and endocrinology : RB&E*. 2021. Vol. 19, Iss. 1. P. 65. <https://doi.org/10.1186/s12958-021-00748-7>
- [14] Molecular Biological and Clinical Understanding of the Pathophysiology and Treatments of Hyperuricemia and Its Association with Metabolic Syndrome, Cardiovascular Diseases and Chronic Kidney Disease / H. Yanai, H. Adachi, M. Hakoshima, H. Katsuyama. *International journal of molecular sciences*. 2021. Vol. 22, Iss. 17. P. 9221. <https://doi.org/10.3390/ijms22179221>
- [15] Effects of allopurinol on renal function in patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis / Q. Luo et al. *Renal failure*. 2022. Vol. 44, Iss. 1. P. 806-814. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2022.2068443>

References

- [1] Ferreira, T. D. S., Fernandes, J. F. R., Araújo, L. D. S., Nogueira, L. P., Leal, P. M., Antunes, V. P., Rodrigues, M. L. G., Valença, D. C. T., Kaiser, S. E., & Klein, M. R. S. T. (2018). Serum Uric Acid Levels are Associated with Cardiometabolic Risk Factors in Healthy Young and Middle-Aged Adults. *Arquivos brasileiros de cardiologia*, 111(6), 833-840. <https://doi.org/10.5935/abc.20180197>
- [2] Kuwata, H., Okamura, S., Hayashino, Y., Tsujii, S., Ishii, H., & Diabetes Distress and Care Registry at Tenri Study Group (2017). Serum uric acid levels are associated with increased risk of newly developed diabetic retinopathy among Japanese male patients with type 2 diabetes: A prospective cohort study (diabetes distress and care registry at Tenri [DDCRT 13]). *Diabetes/metabolism research and reviews*, 33(7), 10.1002/dmrr.2905. <https://doi.org/10.1002/dmrr.2905>
- [3] Martínez-Sánchez, F. D., Vargas-Abonce, V. P., Guerrero-Castillo, A. P., Santos-Villavicencio, M. L., Ezeiza-Acevedo, J., Meza-Arana, C. E., Gulias-Herrero, A., & Gómez-Sámamo, M. Á. (2021). Serum Uric Acid concentration is associated with insulin resistance and impaired insulin secretion in adults at risk for Type 2 Diabetes. *Primary care diabetes*, 15(2), 293-299. <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2020.10.006>
- [4] Su, H., Liu, T., Li, Y., Fan, Y., Wang, B., Liu, M., Hu, G., Meng, Z., & Zhang, Q. (2021). Serum uric acid and its change with the risk of type 2 diabetes: A prospective study in China. *Primary care diabetes*, 15(6), 1002-1006. <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2021.06.010>
- [5] Xu, Y. L., Xu, K. F., Bai, J. L., Liu, Y., Yu, R. B., Liu, C. L., Shen, C., & Wu, X. H. (2016). Elevation of serum uric acid and incidence of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Chronic diseases and translational medicine*, 2(2), 81-91. <https://doi.org/10.1016/j.cdtm.2016.09.003>
- [6] Lu, J., He, Y., Cui, L., Xing, X., Liu, Z., Li, X., Zhang, H., Li, H., Sun, W., Ji, A., Wang, Y., Yin, H., & Li, C. (2020). Hyperuricemia Predisposes to the Onset of Diabetes via Promoting Pancreatic β -Cell Death in Uricase-Deficient Male Mice. *Diabetes*, 69(6), 1149-1163. <https://doi.org/10.2337/db19-0704>
- [7] Facchini, F., Chen, Y. D., Hollenbeck, C. B., & Reaven, G. M. (1991). Relationship between resistance to insulin-mediated glucose uptake, urinary uric acid clearance, and plasma uric acid concentration. *JAMA*, 266(21), 3008-3011.
- [8] Volpe, A., Ye, C., Hanley, A. J., Connelly, P. W., Zinman, B., & Retnakaran, R. (2020). Changes Over Time in Uric Acid in Relation to Changes in Insulin Sensitivity, Beta-Cell Function, and Glycemia. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 105(3), e651-e659. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgz199>
- [9] Lutsyk, B. D. (Ed.). (2011). *Klinichna laboratorna diahnozyka* [Clinical laboratory diagnostics]. Medytyna. [in Ukrainian].
- [10] Peng, Y. F., Su, X. H., Han, M. M., Zhu, X. Y., & Li, L. (2018). Serum uric acid and high-risk pregnancy: an intriguing correlation in advanced pregnant women. *Annals of translational medicine*, 6(23), 451. <https://doi.org/10.21037/atm.2018.11.03>
- [11] Weingart, C., & Wirnsberger, G. H. (2021). Klinische Implikationen der geschätzten glomerulären Filtrationsrate [Clinical implications of the estimated glomerular filtration rate]. *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie*, 54(3), 205-210. <https://doi.org/10.1007/s00391-021-01839-1>
- [12] Ueda, S., Hirata, T., & Sakasegawa, S. I. (2022). Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase is activated via positive cooperativity between guanine and IMP. *FEBS letters*, 596(8), 1072-1080. <https://doi.org/10.1002/1873-3468.14306>
- [13] Hu, J., Xu, W., Yang, H., & Mu, L. (2021). Uric acid participating in female reproductive disorders: a review. *Reproductive biology and endocrinology : RB&E*, 19(1), 65. <https://doi.org/10.1186/s12958-021-00748-7>

- [14] Yanai, H., Adachi, H., Hakoshima, M., & Katsuyama, H. (2021). Molecular Biological and Clinical Understanding of the Pathophysiology and Treatments of Hyperuricemia and Its Association with Metabolic Syndrome, Cardiovascular Diseases and Chronic Kidney Disease. *International journal of molecular sciences*, 22(17), 9221. <https://doi.org/10.3390/ijms22179221>
- [15] Luo, Q., Cai, Y., Zhao, Q., Tian, L., Liu, Y., & Liu, W. J. (2022). Effects of allopurinol on renal function in patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Renal failure*, 44(1), 806-814. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2022.2068443>

Оцінка ефективності реабілітації при синдромі діабетичної стопи

Т. Г. Бакалюк^{ID *E,F}, Н. Р. Макаrchук^{ID A,C}, Х. М. Сенюк^{ID B,D}, Г. О. Стельмах^{ID E,C}, А. С. Сверстюк^{ID C,F}

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України

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

Синдром діабетичної стопи стає все серйознішою проблемою охорони здоров'я і в розвинутих країнах, і в країнах, що розвиваються. Багатьом хворим на цукровий діабет, які мали діабетичну виразку стопи, а її лікування було малоефективним, здійснюють ампутацію кінцівки, що спричиняє інвалідизацію. Тому актуальним завданням є пошук і застосування в клінічній практиці ефективних методів лікування діабетичних виразок. Згідно з останніми дослідженнями, найбільш ефективними є реабілітаційні методи, що доповнюють відомі підходи до лікування. Втім, не всі вони вивчені достатньо.

Мета роботи – вивчити ефективність лікування синдрому діабетичної стопи у хворих на цукровий діабет при впровадженні в лікувальний процес поляризованого світла апаратом Біоптрон і кінезіотерапевтичних вправ за методикою Buerger–Allen.

Матеріали та методи. Обстежили 35 хворих на цукровий діабет із синдромом діабетичної стопи. Пацієнтів поділили на дві групи: основна група (n = 17) отримувала стандартне лікування відповідно до протоколу про надання медичної допомоги хворим із синдромом діабетичної стопи; у групі порівняння (n = 18) додатково до протокольного лікування призначили світлотерапевтичні процедури апаратом Біоптрон і кінезіотерапевтичні вправи за методикою Buerger–Allen.

Для вибору тактики лікування та прогнозування перебігу захворювання визначили кістково-плечовий індекс. Площу виразки виміряли за допомогою програми imitoMeasure для операційної системи Android. Якість життя оцінювали за допомогою опитувальника SF-36. Аналіз та опрацювання статистичних даних клінічних обстежень здійснили на персональному комп'ютері, використавши пакети прикладних програм Statistica 10 та MS Excel 2016.

Результати. Результати дослідження показали: добове зменшення дефекту рани в основній групі (ОГ) становило майже 1 % на добу, а у хворих із групи порівняння (ГП), яким додатково до стандартної терапії призначили світлотерапію поляризованим світлом і кінезіотерапевтичні вправи за методикою Buerger–Allen, – 3–4 % на добу. Використовуючи формулу Баєса, розрахували імовірність повного загоєння виразки в ГП, що становила 0,3, а в ОГ – 0,06; це свідчить про більшу ефективність лікування із застосуванням додаткових немедикаментозних методів реабілітації.

Оцінювання показників якості життя хворих на цукровий діабет із синдромом діабетичної стопи після застосування різних схем лікування підтвердило ефективність нової методики. Так, визначили достовірні відмінності за критерієм Манна–Вітні (p < 0,05) між ОГ і ГП за такими показниками, як фізичне, рольове функціонування, біль, загальне здоров'я та емоційне функціонування. За результатами статистичного аналізу, кращий ефект спостерігали в ГП, де додатково застосовували поляризоване світло та кінезіотерапію.

Висновки. Запропоноване комплексне лікування хворих на цукровий діабет із синдромом діабетичної стопи з додаванням світлотерапевтичних процедур поляризованим світлом і кінезіотерапевтичних вправ за методикою Buerger–Allen вірогідно впливає на швидкість зменшення площі виразки та якість життя пацієнтів порівняно зі стандартним лікуванням (p < 0,05). Додаткову ефективність нової методики підтверджує формула Баєса. Так, імовірність повного загоєння виразки в ГП становила 0,3, а в ОГ – 0,06; це свідчить про більшу ефективність лікування із залученням немедикаментозних методів реабілітації.

Ключові слова:
діабетична стопа, Біоптрон, вправи Buerger–Allen, формула Баєса, виразка стопи.

Запорізький медичний журнал.
2023. Т. 25, № 2(137).
С. 115-121

*E-mail:
tanita5d@ukr.net

Evaluation of the effectiveness of rehabilitation for diabetic foot syndrome

T. H. Bakaliuk, N. R. Makarchuk, Kh. M. Seniuk, H. O. Stelmakh, A. S. Sverstiuk

Diabetic foot syndrome is an increasingly serious public health problem in both developed and developing countries. Many patients with diabetes complicated by ineffectively treated foot ulcer undergo limb amputation which leads to disability. Therefore, finding and applying effective methods of treating diabetic ulcers in clinical practice is an urgent task. According to recent research, the most effective and complementary to known treatment approaches are rehabilitation methods, but not all of them have been sufficiently studied.

Aim: to study the effectiveness of the treatment for diabetic foot syndrome in patients with diabetes when implementing the use of polarizing light with a Biopton device and kinesiotherapy exercises according to the Buerger–Allen method into the treatment process.

Materials and methods. 35 patients with diabetes mellitus complicated with diabetic foot syndrome were examined. The patients were divided into two groups: the main group (MG) (n = 17) received standard treatment in accordance with the protocol for providing medical care to patients with diabetic foot syndrome, whereas the comparison group (CG) (n = 18) received light therapy procedures with the Biopton device in addition to the protocol treatment and kinesiotherapy exercises according to the Buerger–Allen method.

To choose treatment tactics and predict the course of the disease, the bone-brachial index was determined. The ulcer area was determined by means of the imitoMeasure application for the Android operating system. Quality of life was assessed using the SF-36 questionnaire. Analysis and processing of clinical trial statistics were performed on a personal computer using Statistica 10 and MS Excel 2016 application packages.

Results. Our results have shown that a single-day reduction of a wound defect in the MG was approximately 1 % per day, and in the patients of the CG who, in addition to the standard therapy, received polarized light therapy and kinesiotherapy exercises

Key words:
diabetic foot, Biopton, Buerger–Allen exercises, Bayesian formula, foot ulcer.

Zaporozhye
medical journal
2023; 25 (2), 115-121

according to the Buerger–Allen method, from 3 % to 4 % per day. Using the Bayesian formula, the probability of complete ulcer healing in the CG was calculated, that was 0.3 compared to the MG – 0.06, indicating greater treatment effectiveness with the inclusion of additional non-drug rehabilitation methods. An assessment of the quality of life indicators in diabetic patients with diabetic foot syndrome after using different treatment schemes has confirmed the effectiveness of the new method based on the obtained significant difference between the studied indicators in the MG and CG according to the Mann-Whitney criterion ($P < 0.05$) with regard to the following components: physical functioning, role functioning, pain, general health, and emotional functioning. According to the obtained statistical results, the best effect was observed in the CG with the additional use of polarizing light and kinesiotherapy.

Conclusions. The proposed complex treatment of diabetic patients with diabetic foot syndrome, including light therapy procedures with polarizing light and kinesiotherapy exercises according to the Buerger–Allen method, significantly influences the rate of the ulcer area reduction and the quality of life of patients compared to the standard treatment ($P < 0.05$). The additional effectiveness of the new technique is confirmed by the Bayesian formula, in particular, the probability of complete ulcer healing in the comparison group is 0.3 compared to the main group – 0.06, indicating greater treatment effectiveness with the inclusion of additional non-drug rehabilitation methods.

Синдром діабетичної стопи (СДС) – одне з найпоширеніших, найтяжчих ускладнень цукрового діабету (ЦД) та важлива медико-соціальна проблема, що часто призводить до підвищення інвалідності, смертності та погіршення якості життя [1–3]. Нетравматичні ампутації нижніх кінцівок, що пов'язані з синдромом, здійснюють у 40–70 % таких хворих [4].

Одним із симптомів СДС є виразка. При діабетичній стопі виразка – відкрита рана на нижній кінцівці, що виникає у 15 % пацієнтів із неконтрольованим цукровим діабетом [5]. Виразки на нижніх кінцівках при цукровому діабеті підвищують рівень смертності та є причиною більшості всіх нетравматичних ампутацій у світі [3].

Не завжди стандартна терапія ефективно впливає на лікування виразки у хворих на ЦД із СДС, тому нині спостерігають тенденцію до активного застосування реабілітаційних методів у комплексі зі стандартним лікуванням. Фізіотерапія та кінезіотерапія можуть певною мірою замінити або суттєво обмежити потребу в медикаментозному лікуванні шляхом самостійного лікувального ефекту або потенціювання дії ліків [6–8]. Тому актуальним є дослідження ефективності різних методів фізіотерапії при СДС. Один із таких методів – світлотерапія поляризуючим світлом апаратом Біоптрон, який має широкий спектр біологічних ефектів, що може впливати на різні ланки патологічного процесу [9–11]. Застосування різних методик кінезіотерапії шляхом покращення кровообігу, який суттєво порушується при СДС, ефективно впливає на загоєння виразок на нижніх кінцівках [8].

Для визначення тактики, прогнозування та оцінювання ефективності лікування хворих на ЦД із СДС доцільно враховувати показники кістково-плечового індексу (КПІ), площу виразки та якість життя.

Мета роботи

Вивчити ефективність лікування синдрому діабетичної стопи у хворих на цукровий діабет при впровадженні в лікувальний процес поляризуючого світла апаратом Біоптрон і кінезіотерапевтичних вправ за методикою Buerger–Allen.

Матеріали і методи дослідження

Критерії залучення пацієнтів у дослідження – вік понад 19 років, підтверджений діагноз ЦД 1 та 2 типів, ЦД з

або без периферичної нейропатії, ЦД із захворюванням периферичних судин або без, наявність трофічної виразки на нижній кінцівці, діагностований синдром діабетичної стопи.

Критерії виключення – хірургічне втручання на колінному, гомілковостопному або стегновому суглобах в анамнезі або показання до операції протягом усього періоду втручання, артропластика та/або ортез нижніх кінцівок або показання до ендопротезування нижніх кінцівок протягом усього періоду втручання, деменція або нездатність надавати послідовну інформацію, КПІ $< 0,75$ (при нижчих значеннях КПІ потрібні інші методи лікування), площа виразки понад 100 мм², кількість виразок більше ніж 3, трофічні зміни за класифікацією Meggitt–Wagner (1981) 3–5 ступенів, наявність гострих ранових інфекцій, що швидко прогресують, великі некротичні ураження п'яти з остеомиєлітом п'яtkової кістки, декомпенсований ЦД, онкопатологія, тяжка супутня патологія, діагностовані гестаційний цукровий діабет, церебральний інсульт, ампутація ноги або стопи, хвороба Хансена.

У дослідження залучили 35 хворих на ЦД із СДС. Вік пацієнтів – від 30 до 56 років, середній вік – $48,70 \pm 0,33$ року. 3-поміж пацієнтів 12 (34,3 %) жінок, 23 (65,7 %) чоловіки. ЦД 1 типу діагностували в 64,5 % хворих, ЦД 2 типу – у 48,4 %. У 74,2 % пацієнтів виявили невропатичну форму синдрому діабетичної стопи. Середня тривалість захворювання становила $8,21 \pm 0,71$ року, тривалість діабетичної виразки – від 1 до 12 місяців ($4,30 \pm 0,72$ місяця).

Серед клінічних проявів у пацієнтів, залучених у дослідження, визначили судоми литкових м'язів – 17 (54,8 %), біль у нижніх кінцівках у стані спокою – 24 (77,4 %) і під час ходьби – 17 (54,8 %), відчуття оніміння стоп – 19 (61,3 %) випадків. Групи зіставні за віком, статтю пацієнтів, типом і тривалістю ЦД, проявами СДС.

Усіх обстежених поділили на 2 групи. До основної групи (ОГ) залучили 17 осіб, які отримували стандартне лікування за протоколом надання медичної допомоги хворим із синдромом діабетичної стопи. Зокрема, при нейропатичній формі – компенсація вуглеводного обміну ($HbA1c < 7\%$), розвантаження ураженої кінцівки (лікувально-розвантажувальне взуття, індивідуальна розвантажувальна пов'язка, крісло-гойдалка), видалення ділянок гіперкератозу та/або первинна обробка виразкового дефекту, антибіотикотерапія, якщо є ознаки інфекції та виразкових дефектів 2 ст. і більше, використання сучасних атравматичних засобів

Таблиця 1. Динаміка зменшення площі виразки у хворих на цукровий діабет із СДС

Група	5 доба, зменшення площі на 10 % і більше		10 доба, зменшення площі на 30 % і більше		14 доба, зменшення площі на 60 % і більше	
	n	%	n	%	n	%
ОГ, n = 17	4	23,53	6	35,00	6	35,00
ГП, n = 18	11	61,00	13	72,00	16	88,89

Таблиця 2. Порівняння динаміки загоєння виразки у хворих на цукровий діабет із СДС після лікування

Група	Повне загоєння		Значне покращення (зменшення площі виразки >60 %)		Поліпшення (зменшення площі виразки <35 %)	
	n	%	n	%	n	%
ОГ, n = 17	2	11,76	4	23,53	11	64,71
ГП, n = 18	9	50,00	7	38,89	2	11,11

для перев'язки, що відповідають стадії виразкового процесу. При ішемічній формі необхідні компенсація вуглеводного обміну ($HbA1c < 7\%$), відмова від куріння, корекція артеріальної гіпертонії, лікування дисліпідемії, усунення явищ ішемії кінцівки – дезагреганти (під контролем коагулограми та стану очного дна), судинорозширювальні препарати, антикоагулянти (під контролем коагулограми та стану очного дна), терапія ЦД – бігуаніди та/або препарати групи сульфонілсечовини або інсулінотерапія. У групу порівняння (ГП) залучили 18 пацієнтів, яким додатково до протокольної терапії призначили кінезіотерапію за методикою Вюергер–Аллен та світлотерапевтичні процедури поляризованим світлом апаратом Біоптрон.

Для залучення пацієнтів у дослідження та прогнозування перебігу захворювання визначили КПІ [12], застосували формулу: $KPI = \text{сistolічний тиск на рівні кісточок} / \text{сistolічний тиск на плечі в положенні лежачи}$.

Площу виразки виміряли за допомогою програми imitoMeasure для операційної системи Android [5]. Методика вимірювання: за допомогою програми фотографували ділянку кінцівки з раною, біля якої розміщували еталон для масштабування. Після цього на фотографії, що одержали, за допомогою інструментів програми imitoMeasure обводили виразку по контуру, площу (cm^2) отримували автоматично.

Клінічну ефективність оцінювали за швидкістю загоєння виразки за формулою:

$$DS = (S - S_n) \times 100 / S \times t,$$

де DS – процентне зменшення площі виразкового дефекту;

S – площа виразки на початку дослідження;

S_n – площа виразки під час повторного дослідження;

t – час, що минув між дослідженнями.

Для оцінювання якості життя (ЯЖ) застосували опитувальник Medical Outcomes Study – Short Form, MOS SF-36 (J. E. Ware) [13].

Під час дослідження дотримувались правил безпеки для пацієнтів, прав і канонів людської гідності, а також морально-етичних норм, згідно з основними положеннями GCP, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1977 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи здійснення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2000 рр.) і наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р. Усі пацієнти дали інформовану письмову згоду на участь у дослідженні.

Статистичний аналіз результатів здійснили на персональному комп'ютері з використанням пакета прикладних програм Statistica 10 (StatSoft® Inc., USA, license No. AXXR505C705306FAN12) та MS Excel 2016 (Microsoft Corporation, США). У роботі використали непараметричні методи. Для порівняння середніх показників між кількома групами застосували непараметричний критерій Манна–Вітні. Порівнюючи якісні ознаки на основі відповідних балів, використали перехід до кількісних характеристик, що не відповідають нормальному закону розподілу. Тому їх оцінювали, ґрунтуючись на медіані та квартилях (Me (Q25; Q75)). Для оцінювання ефективності загоєння виразки в пацієнтів основної групи щодо групи порівняння використали теорему Баєса, що в цій роботі описує імовірність загоєння виразок залежно від методу лікування.

Результати

Результати дослідження показали, що добове зменшення дефекту рани в ОГ становило майже 1 % на добу, а в пацієнтів ГП, які додатково до стандартної терапії отримували світлотерапію поляризованим світлом і кінезіотерапевтичні вправи за методикою Вюергер–Аллен, – 3–4 % на добу (табл. 1).

У таблиці 2 наведено динаміку загоєння виразки у хворих на ЦД із СДС. Після лікування виявили, що динаміка загоєння виразки у пацієнтів із груп дослідження різна.

Повне загоєння виразки в ГП спостерігали в більшій кількості пацієнтів, ніж в ОГ (на 38,24 %). Зменшення площі виразки >60 % також виявили у більшій кількості хворих із ГП (на 15,36 %), але зменшення площі виразки <35 % в ОГ на 53,6 % більше порівняно з ГП.

Після курсу реабілітації та лікування стан виразки змінився в усіх пацієнтів. Під час зовнішнього огляду визначили заповнення глибини рани грануляціями, крайову епітелізацію та загоєння виразки, тільки в окремих випадках виявляли набряки та незначні перифокальні явища запалення.

Для визначення ймовірності повного загоєння виразки (ПЗВ) застосовували формулу Баєса [15] для ОГ:

$$P(\text{ПЗВ} / \text{ОГ}) = P(\text{ОГ} / \text{ПЗВ}) \times P(\text{ПЗВ}) / P(\text{ОГ}), \quad (1)$$

де $P(\text{ОГ} / \text{ПЗВ})$ – імовірність, що пацієнт з основної групи має повне загоєння виразки, за даними, які наведені в таблиці 2, – $P(\text{ОГ} / \text{ПЗВ}) = 2/17$;

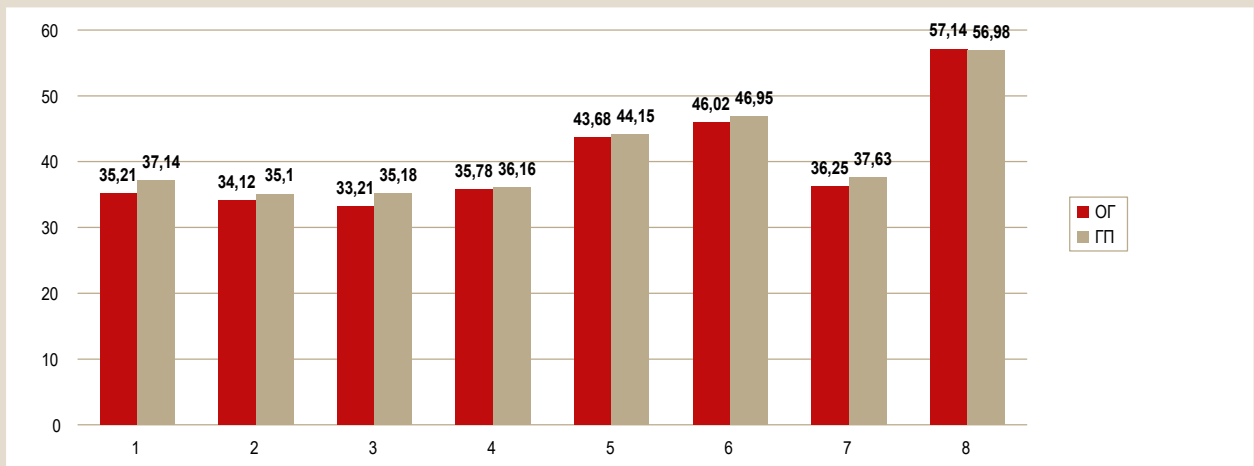


Рис. 1. Порівняння результатів за опитувальником SF-36 до лікування між групами.

1: фізичне функціонування; 2: рольова активність; 3: біль; 4: загальне здоров'я; 5: життєва активність; 6: соціальне функціонування; 7: емоційне функціонування; 8: психічне функціонування.

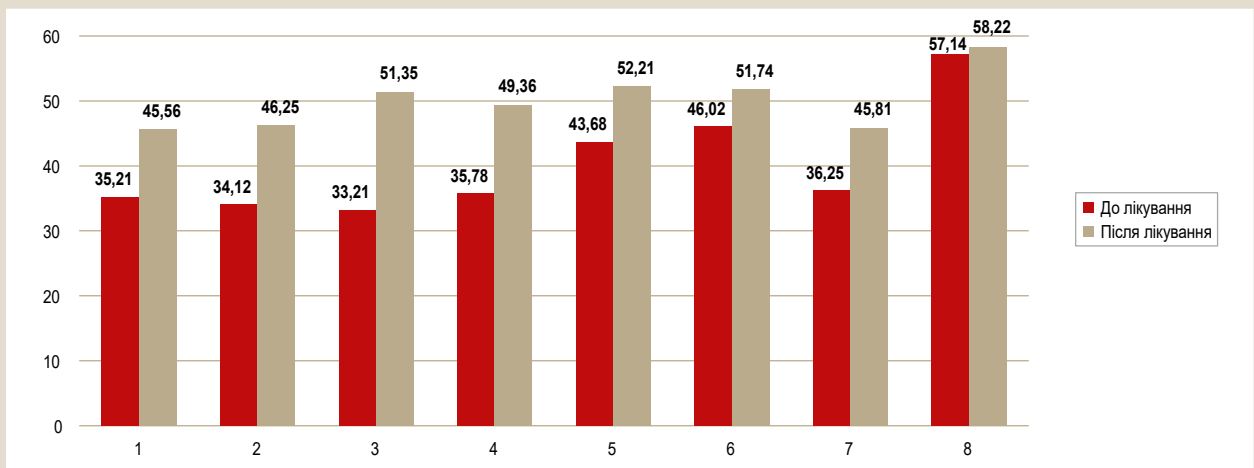


Рис. 2. Показники за опитувальником SF-36 до та після лікування в основній групі ($p < 0,05$).

1: фізичне функціонування; 2: рольова активність; 3: біль; 4: загальне здоров'я; 5: життєва активність; 6: соціальне функціонування; 7: емоційне функціонування; 8: психічне функціонування; *: достовірність різниці показників якості життя за опитувальником SF-36 в ОГ до та після лікування $p < 0,05$.

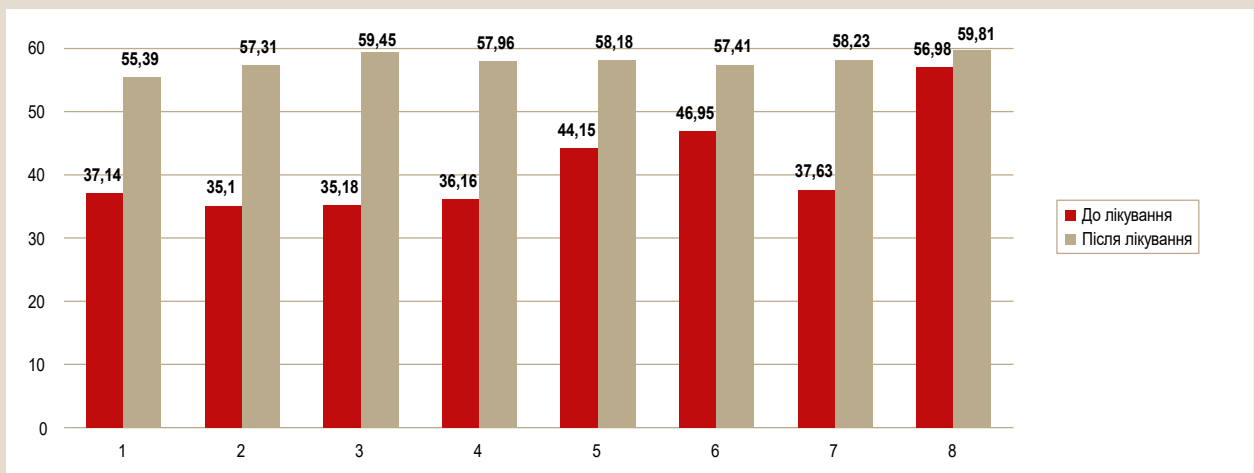


Рис. 3. Показники за опитувальником SF-36 до та після лікування в групі порівняння.

1: фізичне функціонування; 2: рольова активність; 3: біль; 4: загальне здоров'я; 5: життєва активність; 6: соціальне функціонування; 7: емоційне функціонування; 8: психічне функціонування; *: достовірність різниці показників якості життя за опитувальником SF-36 у ОП до та після лікування $p < 0,05$.

Таблиця 3. Порівняння показників якості життя за опитувальником SF-36 між ОГ та ГП після лікування

Показники якості життя, бали	Основна група (n = 17)	Група порівняння (n = 18)	p
Фізичне функціонування	45,56 (41,23; 47,91)	55,39 (53,21; 59,25)	<0,05
Рольова активність	46,25 (39,45; 51,71)	57,31 (49,76; 61,92)	<0,05
Біль	51,35 (38,87; 59,96)	59,45 (52,36; 65,28)	<0,05
Загальне здоров'я	49,36 (42,35; 53,23)	57,96 (54,25; 62,31)	<0,05
Життєва активність	52,21 (47,02; 56,15)	58,18 (47,34; 55,24)	>0,05
Соціальне функціонування	51,74 (47,34; 55,24)	57,41 (49,54; 58,22)	>0,05
Емоційне функціонування	45,81 (38,54; 53,71)	58,23 (52,57; 61,17)	<0,05
Психічне функціонування	58,22 (57,32; 59,22)	59,81 (57,45; 61,72)	>0,05

p: вірогідність різниці показників якості життя за опитувальником SF-36.

P (ПЗВ) – ймовірність, що пацієнт з основної групи чи групи порівняння має повне загоєння виразки (P (ПЗВ) = 11/35);

P (ОГ) – ймовірність, що пацієнт – із основної групи. Ймовірність, що пацієнт – з основної групи, визначили за формулою повної ймовірності:

$$P(\text{ОГ}) = P(\text{ОГ} / \text{ПЗВ}) \times P(\text{ПЗВ}) + P(\text{ОГ} / \text{ВПЗВ}) \times P(\text{ВПЗВ}), \quad (2)$$

де P (ОГ / ВПЗВ) – ймовірність, що в пацієнта з основної групи не відбулося (відсутнє) повне загоєння виразки (P (ОГ / ВПЗВ) = 15/17);

P (ВПЗВ) – ймовірність, що пацієнт – з основної групи чи групи порівняння, без повного загоєння виразки (P (ВПЗВ) = 24/35).

За формулою (2) визначили ймовірність, що обраний пацієнт – з основної групи: P (ОГ) = 2/17 × 11/35 + 15/17 × 24/35 = 0,64.

Визначили ймовірність повного загоєння виразки в пацієнтів основної групи за формулою (1), враховуючи фактичні числові значення: P (ПЗВ / ОГ) = (2/17 × 11/35) / 0,64 = 0,06.

Відомо, що ймовірність повного загоєння виразки в основній групі пацієнтів P (ПЗВ / ОГ) та ймовірність того, що повне загоєння разки не відбулося (відсутнє) в пацієнтів в основній групі P (ВПЗВ / ОГ), утворюють повну групу подій, тобто їхня сума дорівнює одиниці:

$$P(\text{ПЗВ} / \text{ОГ}) + P(\text{ВПЗВ} / \text{ОГ}) = 1 \quad (3)$$

Використовуючи формулу (3), визначили ймовірність того, що повне загоєння виразки в основній групі пацієнтів не відбулося (відсутнє) – P (ВПЗВ / ОГ):

$$P(\text{ВПЗВ} / \text{ОГ}) = 1 - P(\text{ПЗВ} / \text{ОГ}) = 1,00 - 0,06 = 0,94.$$

Аналогічно визначили ймовірність повного загоєння виразки в групі порівняння – P (ПЗВ / ГП), що становила 0,3. Ймовірність того, що повне загоєння виразки не відбулося (відсутнє) – P (ВПЗВ / ГП) = 1,0 – 0,3 = 0,7.

Під час порівняння ймовірностей повного та неповного загоєння виразки за формулою Баєса в двох групах результати підтвердили більшу ефективність схеми лікування в групі порівняння.

До лікування не виявили вірогідну різницю за показниками ЯЖ (за всіма параметрами опитувальника SF-36) між групами (p > 0,05) (рис. 1).

Після лікування параметри, визначені за опитувальником SF-36, по-різному змінилися залежно від методів лікування. Так, в ОГ після лікування достовірно (p < 0,05) покращилися такі показники опитувальника якості життя

SF-36, як фізичне функціонування, рольова активність, біль і загальне здоров'я (рис. 2).

У ГП після лікування вірогідно (p < 0,05) покращилися майже всі показники якості життя за опитувальником SF-36 (рис. 3).

Здійснили оцінювання показників якості життя хворих на ЦД із СДС після використання різних схем лікування. Виявили вірогідну різницю показників (p < 0,05) між ОГ і ГП за такими складовими: фізичне функціонування, рольове функціонування, біль, загальне здоров'я та емоційне функціонування (табл. 3). Крайній ефект спостерігали в ГП, пацієнтам якої додатково призначили поляризує світло та кінезіотерапію.

Додавання до стандартних схем лікування СДС методу світлотерапії поляризує світлом та кінезіотерапевтичних вправ за методикою Buerger–Allen вірогідно покращує ЯЖ хворих на ЦД із СДС.

Обговорення

Одне з найпоширеніших ускладнень при ЦД – СДС, й одним із її проявів є виразка, яку складно лікувати, вона істотно погіршує якість життя. Оскільки питання про лікування виразки при СДС залишається остаточно нез'ясованим, актуальним є випробування нових методів і засобів загоєння рани [1,5].

У нашому дослідженні вивчали ефективність впливу світлотерапії поляризує світлом апаратом Біоптрон, який має широкий спектр біологічних ефектів, і кінезіотерапевтичних вправ за методикою Buerger–Allen на загоєння виразки при СДС та якість життя у хворих на ЦД.

«Золотим» стандартом діагностики захворювань периферичних артерій нижніх кінцівок є визначення КГП [12]. Значення КГП <0,5 свідчить про можливу наявність критичної ішемії кінцівки, що унеможливає загоєння ран (зокрема виразок), тому в це дослідження залучали тільки пацієнтів з індексом не менше ніж 0,75.

За результатами попередніх досліджень [5], зручним методом для визначення площі виразки є програма imitoMeasure для операційної системи Android. У нашому дослідженні підтверджено переваги цього методу.

Отже, за результатами дослідження, для визначення тактики лікування та прогнозування захворювання необхідно враховувати КГП. Важливим для встановлення ефективності лікування виразки у хворих на ЦД із СДС є також вимірювання площі виразки, а один зі зручних методів її визначення – програма imitoMeasure для операційної системи Android, оскільки лікар майже завжди має під рукою мобільний телефон, а програма

автоматично обраховує площу виразки та зберігає дані в базі пацієнтів.

У нашому дослідженні показано, що площа діабетичної виразки при додатковому впливі поляризуючим світлом і застосуванні кінезіотерапевтичних вправ за методикою Buerger–Allen зменшувалась на 3–4 % на добу, а в разі стандартного лікування – лише на 1 %. У групі з додаванням світлотерапії та кінезіотерапії спостерігали інтенсивний темп загоєння трофічної виразки, повне загоєння виразки виявили у 50,00 % пацієнтів, зменшення її площі >60 % – у 38,89 %. У більшості пацієнтів основної групи (64,71 %) визначили зменшення площі виразки <35 %, це підтверджує вплив поляризуючого світла та кінезіотерапевтичних вправ за методикою Buerger–Allen на процеси загоєння.

Згідно з формулою Баєса [14], імовірність повного загоєння виразки в ГП становить 0,30, а в ОГ – 0,06. Тому є підстави говорити про більшу ефективність лікування із залученням додаткових немедикаментозних методів реабілітації. Відсутність повного загоєння в ОГ становила 0,94, а в ГП – 0,70, і це також підтверджує ефективність застосування в комплексному лікуванні світлотерапії та кінезіотерапевтичних вправ.

Не менш важливим є оцінювання якості життя. Під час дослідження застосовували опитувальник SF-36, який визначає низку факторів: фізичне функціонування, біль, загальне здоров'я, життєву активність, соціальне, емоційне та психологічне функціонування.

За даними фахової літератури [15–17], у хворих на ЦД із СДС спостерігають зниження якості життя. Це підтверджено і в дослідженні, що здійснили.

Після лікування параметри, що визначали за опитувальником SF-36, змінились по-різному: в ОГ (терапія за протоколом) достовірно ($p < 0,05$) покращилися 4 показники (фізичне функціонування, рольова активність, біль і загальне здоров'я), а в ГП (із призначенням додаткових методів світлотерапії та кінезіотерапії) виявили вірогідне поліпшення за 7 показниками. Отже, підтверджено позитивний вплив на показники якості життя лікувального комплексу, що доповнений призначенням поляризуючого світла та кінезіотерапевтичних вправ.

Світлотерапевтичні процедури поляризуючим світлом і кінезіотерапевтичні вправи за методикою Buerger–Allen доцільно включати в програму лікування хворих на ЦД із СДС. Це сприяє достовірному підвищенню показників якості життя та кращій регенерації виразки. Такі методи лікування не мають побічних ефектів, на відміну від медикаментозних препаратів, є економічно доступними.

Висновки

1. Запропоноване комплексне лікування хворих на цукровий діабет із синдромом діабетичної стопи з додаванням світлотерапевтичних процедур поляризуючим світлом і кінезіотерапевтичних вправ за методикою Buerger–Allen вірогідно впливає на швидкість зменшення площі виразки та якість життя пацієнтів порівняно зі стандартним лікуванням ($p < 0,05$).

2. Аналіз результатів лікування, що здійснили, з використанням формули Баєса показав більшу ймовірність загоєння виразки в разі додаткового застосування

лікувальному комплексу поляризуючого світла та кінезіотерапії порівняно зі стандартною схемою лікуванні (0,30 проти 0,06 в основній групі). Це додатково підтверджує ефективність залучення в лікувальний комплекс для пацієнтів із цукровим діабетом і синдромом діабетичної стопи методів світлотерапії та кінезіотерапії.

3. Використання поляризуючого світла та кінезіотерапевтичних вправ за методикою Buerger–Allen у хворих на цукровий діабет із синдромом діабетичної стопи сприяє покращенню якості життя. Це підтверджено достовірною позитивною динамікою за такими пунктами опитувальника SF-36, як фізичне функціонування, біль, загальне здоров'я та емоційне функціонування ($p < 0,05$).

Перспективи подальших досліджень полягають в оцінюванні застосування кінезіотерапевтичних вправ за методикою Buerger–Allen із профілактичною метою для запобігання утворенню виразок при синдромі діабетичної стопи.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 18.11.2022

Після доопрацювання / Revised: 18.01.2023

Прийнято до друку / Accepted: 26.01.2023

Відомості про авторів:

Бакалюк Т. Г., д-р мед. наук, професор каф. медичної реабілітації, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України.

ORCID ID: [0000-0002-7619-0264](https://orcid.org/0000-0002-7619-0264)

Макарчук Н. Р., канд. мед. наук, асистент каф. медичної реабілітації, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України.

ORCID ID: [0000-0001-5196-1619](https://orcid.org/0000-0001-5196-1619)

Сенюк Х. М., магістр зі спеціальності «Фізична терапія. Ерготерапія», Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України.

ORCID ID: [0000-0003-3048-1928](https://orcid.org/0000-0003-3048-1928)

Стельмах Г. О., канд. мед. наук, асистент каф. медичної реабілітації, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України.

ORCID ID: [0000-0003-2992-3274](https://orcid.org/0000-0003-2992-3274)

Сверстюк А. С., д-р техн. наук, професор каф. медичної інформатики, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України.

ORCID ID: [0000-0001-8644-0776](https://orcid.org/0000-0001-8644-0776)

Information about the authors:

Bakaliuk T. H., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Medical Rehabilitation, Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine.

Maкарчук N. R., MD, PhD, Assistant of the Department of Medical Rehabilitation, Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine.

Seniuk Kh. M., MD, Master of the specialty "Physical therapy. Ergotherapy", Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine.

Stelmakh H. O., MD, PhD, Assistant of the Department of Medical Rehabilitation, Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine.

Sverstiuk A. S., PhD, DSc, Professor of the Department of Medical Informatics, Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine.

Список літератури

- [1] Armstrong D. G., Boulton A. J. M., Bus, S. A. Diabetic Foot Ulcers and Their Recurrence. *The New England journal of medicine*. 2017. Vol. 376, Iss. 24. P. 2367-2375. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1615439>
- [2] Quantifying the underestimation of projected global diabetes prevalence by the International Diabetes Federation (IDF) Diabetes Atlas / T. Tönies et al. *BMJ open diabetes research & care*. 2021. Vol. 9, Iss. 1. P. e002122. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2021-002122>
- [3] The challenge of diabetic foot care: Review of the literature and experience at Queen Elizabeth Central Hospital in Blantyre, Malawi / M. M. Kasiya et al. *Malawi medical journal*. 2017. Vol. 29, Iss. 2. P. 218-223. <https://doi.org/10.4314/mmj.v29i2.26>
- [4] IWGDF Guidelines. URL : <https://iwgdfguidelines.org/>
- [5] Smartphone application for wound area measurement in clinical practice / R. B. Biagioni et al. *Journal of vascular surgery cases and innovative techniques*. 2021. Vol. 7, Iss. 2. P. 258-261. <https://doi.org/10.1016/j.jvscit.2021.02.008>
- [6] Aydin E., Ertuğrul M. B. The role of rehabilitation in the management of diabetic foot wounds. *Turkish journal of physical medicine and rehabilitation*. 2021. Vol. 67, Iss. 4. P. 389-398. <https://doi.org/10.5606/tftrd.2021.8616>
- [7] Hochlenert D., Fischer C. Ventral Windowed Total Contact Casts Safely Offload Diabetic Feet and Allow Access to the Foot. *Journal of diabetes science and technology*. 2022. Vol. 16, Iss. 1. P. 137-143. <https://doi.org/10.1177/1932296820964069>
- [8] Комплексне лікування синдрому діабетичної стопи з позицій фізичної та реабілітаційної медицини / С. Д. Шаповал, О. Є. Алипова, О. В. Трибушний, Л. А. Василевська. *Клінічна хірургія*. 2018. Т. 85, № 5. С. 70-73. <https://doi.org/10.26779/2522-1396.2018.05.70>
- [9] The effect of low-level laser therapy on diabetic foot ulcers: A meta-analysis of randomised controlled trials / J. Huang et al. *International wound journal*. 2021. Vol. 18, Iss. 6. P. 763-776. <https://doi.org/10.1111/iwj.13577>
- [10] A Systematic Review and Meta-Analysis of the Effects of Low-Level Laser Therapy in the Treatment of Diabetic Foot Ulcers / C. M. D. Santos, R. B. D. Rocha, F. A. Hazime, V. S. Cardoso. *The international journal of lower extremity wounds*. 2021. Vol. 20, Iss. 3. P. 198-207. <https://doi.org/10.1177/1534734620914439>
- [11] Investigation of the Effect of Bioptron Light in Preventing the Formation of Scars in Diabetic and Non-Diabetic Mice / A. Taheri Akardi et al. *Armaghane Danesh*. 2020. Vol. 25, Iss. 1. P. 1-11. <https://doi.org/10.52547/armaghani.25.1.1>
- [12] Effect of limb preservation status and body mass index on the survival of patients with limb-threatening diabetic foot ulcers / C. W. Lin et al. *Journal of diabetes and its complications*. 2017. Vol. 31, Iss. 1. P. 180-185. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2016.09.011>
- [13] Development of the World Health Organization WHOQOL-BREF quality of life assessment. The WHOQOL Group. *Psychological medicine*. 1998. Vol. 28, Iss. 3. P. 551-558. <https://doi.org/10.1017/s0033291798006667>
- [14] Balaneshinkordan S., Kotov A. Bayesian approach to incorporating different types of biomedical knowledge bases into information retrieval systems for clinical decision support in precision medicine. *Journal of biomedical informatics*. 2019. Vol. 98. P. 103238. <https://doi.org/10.1016/j.jbi.2019.103238>
- [15] Jayalakshmi M. S., Thenmozhi P., Vijayaragavan R. Impact of chronic wound on quality of life among diabetic foot ulcer patients in a selected hospital of Guwahati, Assam, India. *Ayu*. 2020. Vol. 41, Iss. 1. P. 19-23. https://doi.org/10.4103/ayu.AYU_33_20
- [16] The Quality of Life in Patients with Diabetic Foot Ulcers / M. Asharib Arshad, S. Arshad, S. Arshad, H. Abbas. *Journal of Diabetes & Metabolism*. 2020. Vol. 11, Iss. 2. <https://doi.org/10.35248/2155-6156.20.11.e101>
- [17] Decreased health-related quality of life in patients with diabetic foot problems / J. Sothornwit, G. Srisawasdi, A. Suwannakin, A. Sriwijitkamol. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity : targets and therapy*. 2018. Vol. 11. P. 35-43. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S154304>
- [18] *open diabetes research & care*, 9(1), e002122. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2021-002122>
- [3] Kasiya, M. M., Mang'anda, G. D., Heyes, S., Kachapila, R., Kaduya, L., Chilamba, J., Goodson, P., Chalulu, K., & Allain, T. J. (2017). The challenge of diabetic foot care: Review of the literature and experience at Queen Elizabeth Central Hospital in Blantyre, Malawi. *Malawi medical journal*, 29(2), 218-223. <https://doi.org/10.4314/mmj.v29i2.26>
- [4] IWGDF. (n.d.) *IWGDF Guidelines*. <https://iwgdfguidelines.org/>
- [5] Biagioni, R. B., Carvalho, B. V., Manzioni, R., Matiolo, M. F., Brochado Neto, F. C., & Sacilotto, R. (2021). Smartphone application for wound area measurement in clinical practice. *Journal of vascular surgery cases and innovative techniques*, 7(2), 258-261. <https://doi.org/10.1016/j.jvscit.2021.02.008>
- [6] Aydin, E., & Ertuğrul, M. B. (2021). The role of rehabilitation in the management of diabetic foot wounds. *Turkish journal of physical medicine and rehabilitation*, 67(4), 389-398. <https://doi.org/10.5606/tftrd.2021.8616>
- [7] Hochlenert, D., & Fischer, C. (2022). Ventral Windowed Total Contact Casts Safely Offload Diabetic Feet and Allow Access to the Foot. *Journal of diabetes science and technology*, 16(1), 137-143. <https://doi.org/10.1177/1932296820964069>
- [8] Shapoval, S. D., Alypova, O. E., Trybushnyi, O. V., & Vasylevska, L. A. (2018). Kompleksne likuvannia syndromu diabetichnoi stopy z pozytsii fizychnoi ta reabilitatsiinoi medytsyny [Complex treatment of the diabetic foot syndrome: a view from principles of physical and rehabilitation medicine]. *Klinicheskaia khirurgia*, 85(5), 70-73. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.26779/2522-1396.2018.05.70>
- [9] Huang, J., Chen, J., Xiong, S., Huang, J., & Liu, Z. (2021). The effect of low-level laser therapy on diabetic foot ulcers: A meta-analysis of randomised controlled trials. *International wound journal*, 18(6), 763-776. <https://doi.org/10.1111/iwj.13577>
- [10] Santos, C. M. D., Rocha, R. B. D., Hazime, F. A., & Cardoso, V. S. (2021). A Systematic Review and Meta-Analysis of the Effects of Low-Level Laser Therapy in the Treatment of Diabetic Foot Ulcers. *The international journal of lower extremity wounds*, 20(3), 198-207. <https://doi.org/10.1177/1534734620914439>
- [11] Taheri Akardi, A., Fattahi, M., Epehtaj, S., Ghahremani, Z., Pabdar, S., & Shayan, Z. (2020). Investigation of the Effect of Bioptron Light in Preventing the Formation of Scars in Diabetic and Non-Diabetic Mice. *Armaghane Danesh*, 25(1), 1-11. <https://doi.org/10.52547/armaghani.25.1.1>
- [12] Lin, C. W., Hsu, B. R., Tsai, J. S., Yang, H. M., Lin, J. R., Lin, C. H., Huang, C. H., Hung, S. Y., & Huang, Y. Y. (2017). Effect of limb preservation status and body mass index on the survival of patients with limb-threatening diabetic foot ulcers. *Journal of diabetes and its complications*, 31(1), 180-185. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2016.09.011>
- [13] Development of the World Health Organization WHOQOL-BREF quality of life assessment. The WHOQOL Group. *Psychological medicine*, 28(3), 551-558. <https://doi.org/10.1017/s0033291798006667>
- [14] Balaneshinkordan, S., & Kotov, A. (2019). Bayesian approach to incorporating different types of biomedical knowledge bases into information retrieval systems for clinical decision support in precision medicine. *Journal of biomedical informatics*, 98, 103238. <https://doi.org/10.1016/j.jbi.2019.103238>
- [15] Jayalakshmi, M. S., Thenmozhi, P., & Vijayaragavan, R. (2020). Impact of chronic wound on quality of life among diabetic foot ulcer patients in a selected hospital of Guwahati, Assam, India. *Ayu*, 41(1), 19-23. https://doi.org/10.4103/ayu.AYU_33_20
- [16] Asharib Arshad, M., Arshad, S., Arshad, S., & Abbas, H. (2020). The Quality of Life in Patients with Diabetic Foot Ulcers. *Journal of Diabetes & Metabolism*, 11(2). <https://doi.org/10.35248/2155-6156.20.11.e101>
- [17] Sothornwit, J., Srisawasdi, G., Suwannakin, A., & Sriwijitkamol, A. (2018). Decreased health-related quality of life in patients with diabetic foot problems. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity : targets and therapy*, 11, 35-43. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S154304>

References

- [1] Armstrong, D. G., Boulton, A. J. M., & Bus, S. A. (2017). Diabetic Foot Ulcers and Their Recurrence. *The New England journal of medicine*, 376(24), 2367-2375. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1615439>
- [2] Tönies, T., Rathmann, W., Hoyer, A., Brinks, R., & Kuss, O. (2021). Quantifying the underestimation of projected global diabetes prevalence by the International Diabetes Federation (IDF) Diabetes Atlas. *BMJ*

Фактори хронізації гострої попереково-крижової радикулопатії

Л. А. Дзяк  *A,E,F, О. О. Шульга  B,C,D,E, В. М. Сук  C,D,E

Дніпровський державний медичний університет, Україна

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

Ключові слова:
поперекові хребці,
радикулопатія,
нейрометрія,
хронічний біль,
біль у спині.

Запорізький
медичний журнал.
2023. Т. 25, № 2(137).
С. 122-129

*E-mail:
dzyak_la@dmu.edu.ua

Оцінювання факторів хронізації гострих попереково-крижових радикулопатій є актуальною проблемою через вплив захворювання на якість життя хворих, можливу втрату працездатності та інвалідизацію.

Мета роботи – виявлення факторів хронізації гострої компресійної попереково-крижової радикулопатії залежно від вираженості дегенеративно-дистрофічних порушень хребта та патоморфологічних запальних змін у зоні диско-радикулярного конфлікту на підставі комплексного клініко-неврологічного, нейроортопедичного, нейровізуалізаційного, нейрофізіологічного досліджень, статистичного аналізу.

Матеріали та методи. Обстежили 100 хворих на гострі попереково-крижові радикулопатії. Хворих поділили на дві групи: 45 пацієнтів із радикулопатією на тлі дискогенної патології та стенозуючого процесу в хребетному каналі та/або латеральних отворах; 55 осіб, у яких радикулопатія виникла на тлі патології міжхребцевого диска на рівні одного хребетно-рухового сегмента. Всім хворим здійснили неврологічне, нейроортопедичне, нейрофізіологічне обстеження. Дослідження здійснили в два етапи залежно від стадії запального процесу: на 3–7 добу та через 1 місяць від початку захворювання.

Результати. Ґрунтуючись на результатах комплексного клінічного, нейровізуалізаційного, нейрофізіологічного досліджень і статистичного аналізу даних, визначили фактори, що впливають на хронізацію гострих компресійних попереково-крижових радикулопатій: вік ($r_s = 0,25$, $p = 0,012$), стать ($r_s = 0,25$, $p = 0,012$), вираженість больового синдрому за ВАШ ($r_s = 0,25$, $p = 0,011$), нейропатичний компонент болю за опитувальником PainDETECT ($r_s = 0,74$, $p < 0,001$), біомеханічні порушення хребта під час тесту Шобера ($r_s = -0,41$, $p < 0,001$), латерофлексії ($r_s = -0,30$, $p = 0,003$), розгинання ($r_s = 0,28$, $p = 0,004$), ушкодження Аβ-волокон ($r_s = -0,36$, $p = 0,009$), Аδ-волокон ($r_s = -0,38$, $p = 0,006$), С-волокон ($r_s = -0,37$, $p = 0,008$), алодинія ($r_s = 0,38$, $p < 0,001$), гіпералгезія ($r_s = -0,24$, $p = 0,014$), індекс м'язового синдрому ($r_s = 0,26$, $p = 0,008$), стеноз поперекового каналу ($r_s = 0,42$, $p < 0,001$), спондилоартроз ($r_s = 0,22$, $p = 0,028$), спондилолітез ($r_s = 0,20$, $p = 0,047$).

Висновки. У результаті дослідження виявили провідні фактори, що спричиняють хронізацію гострих попереково-крижових радикулопатій. Наявність нейропатичного компонента болю в механізмі виникнення больового синдрому в гострому періоді захворювання та залучення до патологічного процесу С-волокон на пізніх стадіях захворювання – одні з важливих маркерів, що зумовлюють пролонгацію захворювання. Оцінювання факторів, що спричиняють хронізацію перебігу в гострому періоді, дасть змогу призначити комплексну диференційну терапію на ранньому етапі захворювання.

Key words:
lumbar vertebrae,
radiculopathy,
neurometry, chronic
pain, low back pain.

Zaporozhye
medical journal
2023; 25 (2), 122-129

Factors of lumbosacral radiculopathy chronicity

L. A. Dziak, O. O. Shulha, V. M. Suk

Assessment of chronic factors of acute lumbosacral radiculopathy is an urgent problem due to the disease impact on the quality of life of patients, possible loss of work capacity and disability.

The aim of the work is to identify chronicity factors of acute compressive lumbosacral radiculopathy depending on the severity of degenerative-dystrophic changes in the spine and pathomorphological changes in the zone of disc-radicular conflict based on complex clinical-neurological, neuro-orthopedic, neuroimaging, neurophysiological and statistical methods of examination.

Materials and methods. 100 patients with acute lumbosacral radiculopathy were examined. The patients were divided into two groups: 45 patients with radiculopathy and both discogenic pathology and stenotic process in the spinal canal and/or lateral openings, and 55 patients with radiculopathy developed secondary to a pathology between the vertebral disc at the level of one vertebromotor segment. All the patients underwent neurological, neuroorthopedic, neurophysiological examinations. The study was conducted in two stages – 3–7 days and one months after the disease onset.

Results. On the basis of comprehensive clinical, neuroimaging, neurophysiological examinations and statistical processing of the obtained data, factors affecting the chronicity of acute compressive lumbosacral radiculopathy were identified: age ($r_s = 0,25$, $P = 0,012$), sex ($r_s = 0,25$, $P = 0,012$), pain syndrome severity according to the VAS ($r_s = 0,25$, $P = 0,011$), the presence of a neuropathic component of pain according to the PainDETECT questionnaire ($r_s = 0,74$, $P < 0,001$), biomechanical disorders of the spine during the Schober test ($r_s = -0,41$, $P < 0,001$), lateroflexion ($r_s = -0,30$, $P = 0,003$), extension ($r_s = 0,28$, $P = 0,004$), damage to Aβ fibers ($r_s = -0,36$, $P = 0,009$), Aδ-fibers ($r_s = -0,38$, $P = 0,006$), C-fibers ($r_s = -0,37$, $P = 0,008$), allodynia ($r_s = 0,38$, $P < 0,001$), hyperalgesia ($r_s = -0,24$, $P = 0,014$), muscular-tonic syndrome index ($r_s = 0,26$, $P = 0,008$), the presence of lumbar canal stenosis ($r_s = 0,42$, $P < 0,001$), spondyloarthritis ($r_s = 0,22$, $P = 0,028$), spondylolisthesis ($r_s = 0,20$, $P = 0,047$).

Conclusions. The conducted study has revealed the main factors contributing to the development of acute lumbosacral radiculopathy chronicity. The presence of a neuropathic component of pain in the mechanism of pain syndrome development in the acute period of the disease and the involvement of C-fibers in the pathological process in the late stages of the disease are among the important markers contributing to the disease prolongation. Assessment of the factors that determine the chronicity of the course in the acute period of the disease allows to prescribe complex differential therapy at the early stage of the disease.

Компресійна попереково-крижова радикулопатія (ПКР) – один із найтяжчих варіантів вертеброгенних больових синдромів, що характеризується особливо інтенсивним і стійким болем, зазвичай супроводжується різким обмеженням рухливості [1,2]. Хоча на частку радикулопатій припадає майже 5–7 % випадків болю в спині, саме вона є найчастішою причиною стійкої втрати працездатності. У 90 % пацієнтів гострий біль у спині (включаючи всі варіанти) самостійно минає протягом 6 тижнів, але не менше ніж у 30 % осіб із радикулопатією біль зберігається довше, набуває хронічного характеру [3].

Встановили, що до 80 % усіх вертеброгенних радикулопатій попереково-крижового рівня зумовлені дисковою патологією [4]. Відомо також, що у багатьох випадках при ПКР немає чіткої кореляції між розміром грижі міжхребцевого диска та вираженістю неврологічних проявів. Описано клінічні випадки, коли в пацієнта з незначними змінами в міжхребцевому диску спостерігали виражену неврологічну симптоматику ураження корінця [5].

За результатами клініко-нейровізуалізаційних зіставлень, інтенсивність болю не завжди корелює зі ступенем ураження диска або механічною деформацією корінця [6]. Тому уточнення ролі інших можливих причин, що визначають не тільки механізми гетерогенних клінічних проявів дискогенних радикулопатій, але й характер перебігу та результати захворювання, є актуальною проблемою. Насамперед це стосується дегенеративно-дистрофічних змін хребетно-рухового сегмента: нестабільності в хребетно-руховому сегменті (ХРС), стенозів хребетного каналу та міжхребцевих отворів, аномалій розвитку хребта, спондиліозу.

Експериментальні дані показали: ключову роль у виникненні корінцевого болю відіграють запальні зміни в компресованому корінці, що пов'язані з виділенням прозапальних факторів, які можуть продукуватися клітинами диска та впливати на корінець, коли є щільний контакт між ним і речовиною диска [7,8]. У результаті нервові волокна корінців можуть ставати сенсibiliзованими до тиску та визначати особливості клінічних проявів попереково-крижових радикулопатій. Утім, вплив стадійності запального процесу виявляється різними патоморфологічними характеристиками в зоні диско-радикулярного конфлікту під час захворювання, потребує уточнення, оскільки може набувати проградієнтного характеру зі змінами клінічних проявів, особливо больового синдрому.

Відомо, що патофізіологічною основою болю при компресії корінцевого нерва є порушення механізмів генерації та проведення ноцицептивного сигналу та процесу контролю за збудженням ноцицептивних нейронів у структурах спинного мозку. Посилена імпульсація з периферії дезорганізує роботу центральних структур, що стосуються до больової чутливості. Така реорганізація призводить до виникнення нейропатичного компонента болю та хронізації процесу [9].

Незважаючи на те, що патофізіологічні механізми формування больового синдрому в пацієнтів із компресійними попереково-крижовими радикулопатіями відомі, окремі питання потребують уточнення. Передусім це стосується строків виникнення нейропатичного компонента на етапах клінічного перебігу гострих ПКР. Клінічно складно розмежувати й оцінити точне співвідношення

ноцицептивного та нейропатичного компонентів при гострому радикулопатичному синдромі. Доведено, що вираженість клінічних проявів больового синдрому при радикулопатії залежить від типу нервових волокон, найбільш залучених у патологічний процес у конкретного пацієнта [10].

У доступних фахових джерелах виявили невелику кількість досліджень, де вивчали функціональний стан сенсорних волокон при ПКР. Не оцінювали особливості залучення до патологічного процесу мієлінізованих і немієлінізованих волокон залежно від стадії перебігу запального процесу в зоні диско-радикулярного конфлікту. Хоча відомо, що особливості ураження ноцицептивних волокон визначають не тільки патофізіологічні механізми формування больового синдрому та його клінічні характеристики, але й тривалість перебігу захворювання [11]. Доволі складним і дуже дискусійним є питання про прогноз перебігу гострих ПКР, що зумовлені дегенеративно-дистрофічними змінами хребта. Тому вивчення впливу патогенетичних факторів, що зумовлюють результат хвороби, є актуальним.

Мета роботи

Виявлення факторів хронізації гострої компресійної попереково-крижової радикулопатії залежно від вираженості дегенеративно-дистрофічних порушень хребта та патоморфологічних запальних змін у зоні диско-радикулярного конфлікту на підставі комплексного клініко-неврологічного, нейроортопедичного, нейровізуалізаційного, нейрофізіологічного досліджень, статистичного аналізу.

Матеріали і методи дослідження

Матеріали для дослідження – результати комплексного клінічного, неврологічного, нейроортопедичного, нейровізуалізаційного та нейрометричного обстеження 100 пацієнтів із гострими компресійними попереково-крижовими радикулопатіями (ГКПКР), що зумовлені дегенеративно-дистрофічними змінами хребта.

Нейровізуалізаційне оцінювання ураженого хребетно-рухового сегмента здійснили за допомогою спондилографії, а також на рентгенівському комп'ютерному томографі Toshiba (120 kV, 206 mAs, 0.75–1.00 s) пошарово або в спіральному режимі; результати уточнено за допомогою MPT Phillips (Ingenia, 1,5T).

Залежно від вираженості вертеброгенних порушень обстежених поділили на дві клінічні групи. В основну групу залучили 45 осіб, у яких гостра компресійна попереково-крижова радикулопатія спричинена дискогенною патологією, що поєднана зі стенозувальними процесами в хребетному каналі та латеральних отворах. Група порівняння – 55 осіб, у яких ГКПКР виникла на тлі патології міжхребцевого диска. Обстеження хворих здійснили в два етапи відповідно до стадій запалення в зоні диско-радикулярного конфлікту: на 3–7 добу на стадії ексудативного запалення та через 1 місяць на стадії проліферативного процесу.

Під час обстеження хворих особливу увагу приділяли віку та різниці за статтю. Для об'єктивізації та уточнення патофізіологічних механізмів формування

Таблиця 1. Кількісна і якісна характеристика стенотичних змін у попереково-крижовому відділі хребта за даними комп'ютерної томографії в пацієнтів основної групи

Тип стенозувального ураження	Абс. кількість (n = 45)	%
Центральний:		
– абсолютний	8	17,8
– відносний	17	37,8
Латеральний:		
– абсолютний	1	2,2
– відносний	1	2,2
Комбінований:		
– абсолютний	5	11,1
– відносний	13	28,9

больового синдрому використали шкалу ВАШ та опитувальник PainDETECT.

Протягом вертеброневрологічного обстеження оцінювали показники, що характеризують статико-динамічні порушення хребта (мануальний огляд хребта, наявність анталгічної постави, стан фізіологічних вигинів); обсяг рухів у попереково-крижовому відділі хребта (тест Шобера). Для визначення вираженості м'язово-тонічного напруження застосували індекс м'язового синдрому (ІМС).

Для діагностики сенсорних розладів при ГКПКР вивчили функціональний стан ноцирецепторів (мієлінізованих волокон типу А β та А δ , а також немієлінізованих волокон С-типу) шляхом кількісного сенсорного тестування (нейрометрія) на апараті Neurometer NS3000® (США) на етапах дослідження.

Лікування здійснили згідно з європейськими й американськими рекомендаціями [12], воно передбачало призначення нестероїдних протизапальних засобів, антиконвульсантів, антидепресантів, анагетиків.

Для статистичного опрацювання матеріалів дослідження застосували методи описової та аналітичної біостатистики, зокрема здійснили перевірку нормальності розподілу кількісних ознак за критерієм Шапіро–Вілка (SW-W); оцінювання достовірності різниці середніх для кількісних ознак із розподілом, що відрізнявся від нормального, за критерієм Манна–Вітні (U) для незв'язаних вибірок, за критерієм Вілкоксона (W) – для пов'язаних вибірок; кореляційний аналіз із розрахунком коефіцієнтів рангової кореляції Спірмена (rs). Величини наведені як середнє арифметичне значення (M) та стандартне відхилення (SD) для кількісних ознак з нормальним розподілом. Коефіцієнт кореляції в діапазоні $0,7 \leq |rs| < 1,0$ вказував на сильний кореляційний зв'язок; $0,3 \leq |rs| < 0,7$ – зв'язок середньої сили; $0,0 < |rs| < 0,3$ – слабкий кореляційний зв'язок. Критичне значення рівня статистичної значущості при перевірці нульових гіпотез – на рівні 0,05 (5 %). Статистичні результати опрацювали за допомогою Microsoft Excel та програмного продукту Statistica 6.1 (StatSoftInc., серійний № AGAR909E415822FA).

Результати

Під час аналізу результатів оцінювання частоти ураження та структурних характеристик хребетно-рухових сегментів за даними комп'ютерної томографії (рис. 1) встановили, що в більшості хворих основної групи домінувало ураження хребетно-рухового сегмента (ХРС)

рівня L4–L5 із компресією L5 корінця, а в контрольній групі – L5–S1 із компресією S1 корінця.

Оцінюючи кількісні та якісні характеристики стенотичних змін у попереково-крижовому відділі хребта хворих основної групи (табл. 1), виявили переважання центрального стенозу хребтового каналу (55,6 % випадків), у 37,8 % діагностували відносний стеноз, у 17,8 % випадків – абсолютний. Комбінований стеноз визначили в 40,0 %, ізольований латеральний стеноз – 4,4 % випадків.

Під час визначення структурних змін ХРС за даними спондилографії встановили: в основній групі переважали хворі зі спондилоартрозом (88,9 %), спондилозом (86,6 %), уродженими аномаліями розвитку (48,8 %) (рис. 2).

Розподіл хворих за статтю та віком здійснили за критеріями ВООЗ. У клінічних групах визначили переважання жінок (53,3 % в основній і 56,3 % у групі порівняння). Встановили, що збільшення вікових показників асоціювалося з більш вираженими змінами структурно-функціональних характеристик ХРС. Так, в основній групі з комбінованим ураженням дегенеративних змін у попереково-крижовому відділі хребта превалювали хворі віком 60–75 років (33,4 %), у групі порівняння – 44–60 років (69,1 %). Це збігається з результатами інших досліджень [13,14].

Під час оцінювання інтенсивності болю за допомогою візуально-аналогової шкали (ВАШ) (табл. 2) виявили, що в клінічних групах є гетерогенність клінічних проявів больового синдрому залежно від ступеня вираженості дегенеративно-дистрофічних змін хребта та стадії запального процесу в зоні диско-радикулярного конфлікту.

Вивчаючи кількісні характеристики болю в клінічних групах на етапах дослідження, встановили: в гострій стадії ексудативного процесу больовий синдром діагностували в усіх обстежених, але через місяць (на стадії проліферативного запалення) ці показники в клінічних групах вірогідно відрізнялись ($p < 0,05$). Так, у хворих основної групи біль не визначили в 55,5 % випадків, а в групі порівняння – у 67,3 %. Больовий синдром у пацієнтів основної групи зберігався у 44,5 % випадків, а в групі порівняння – у 34,6 %. У клінічних групах визначили різні якісні характеристики болю на етапах перебігу захворювання. Більш виразним больовий синдром був у хворих основної групи, де переважали обстежені з нестерпним (46,7 %) і сильним (31,1 %) болем. У групі порівняння переважали пацієнти із сильним (45,5 %) і помірним (34,5 %) болем, нестерпний біль діагностували тільки у 18,1 % випадків. Таку саму тенденцію спостерігали через місяць перебігу захворювання. Так, в основній групі в пацієнтів, у яких зберігався больовий синдром, домінував помірний (22,2 %) і сильний біль (15,6 %), а в групі порівняння – слабкий (18,2 %) і помірний (9,1 %).

Аналіз показників, що одержали за опитувальником PainDETECT, також виявив гетерогенність параметрів, що характеризують нейропатичний компонент у формуванні больового синдрому залежно від ступеня вираженості дегенеративно-дистрофічних змін хребта та запального процесу в зоні диско-радикулярного конфлікту (табл. 3).

Згідно з результатами, що отримали за опитувальником PainDETECT, уже на першому етапі дослідження

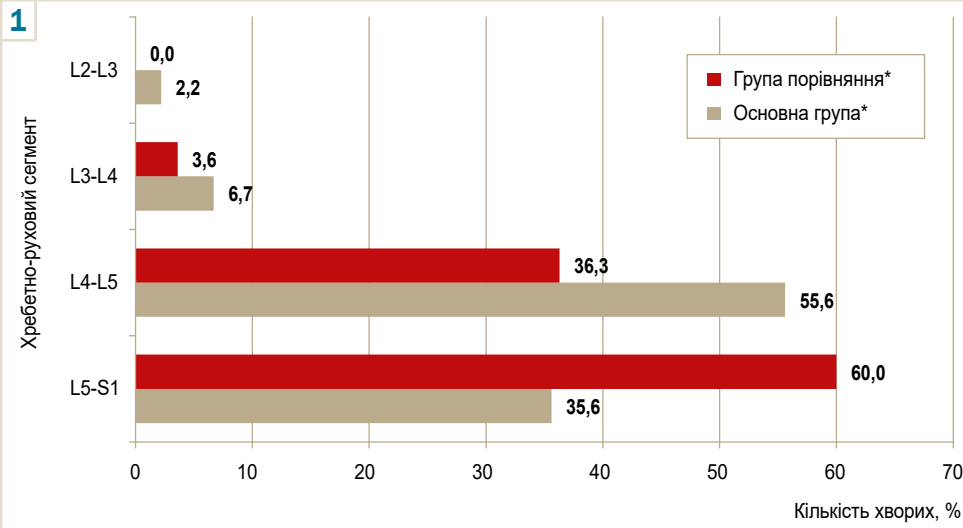


Рис. 1. Частота уражень хребетно-рухового сегмента в попереково-крижовому відділі хребта у клінічних групах за даними комп'ютерної томографії.

*: $p < 0,05$, вірогідна різниця між рівнем ураження у хворих клінічних груп.

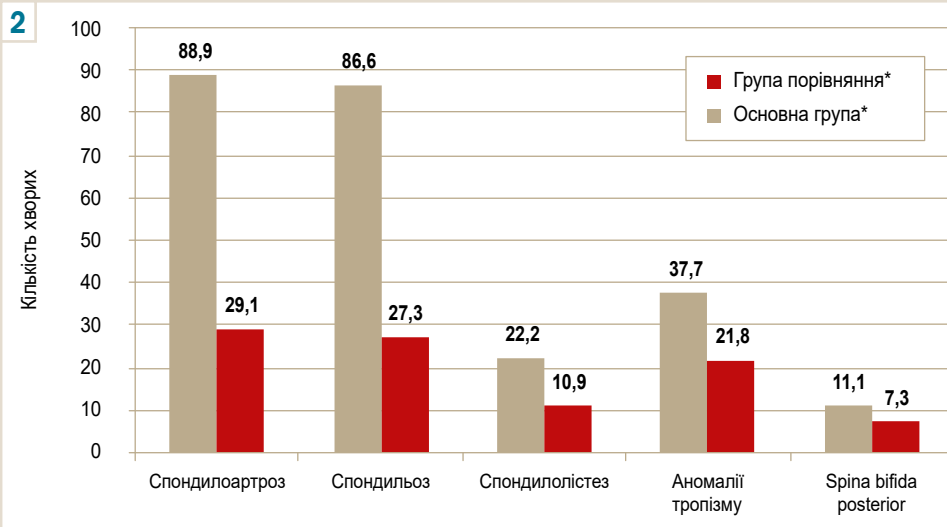


Рис. 2. Кількісні та якісні характеристики змін хребетно-рухового сегмента за даними спондилографії в клінічних групах.

*: $p < 0,01$, вірогідна різниця між клінічними групами.

Таблиця 2. Кількісні та якісні характеристики болювого синдрому за шкалою ВАШ у клінічних групах на етапах дослідження

Ступінь інтенсивності болю	Етапи дослідження							
	I етап				II етап			
	Основна група*		Група порівняння*		Основна група**		Група порівняння**	
	Абс. кількість	%	Абс. кількість	%	Абс. кількість	%	Абс. кількість	%
Немає	–	–	–	–	25	55,5	37	67,3
Слабкий	–	–	1	1,8	3	6,7	10	18,2
Помірний	10	22,2	19	34,5	10	22,2	5	9,1
Сильний	14	31,1	25	45,5	7	15,6	3	5,5
Нестерпний	21	46,7	10	18,1	–	–	–	–

*: $p < 0,05$, відмінності на етапах дослідження достовірні; **: $p < 0,05$, відмінності на етапах дослідження вірогідні.

Таблиця 3. Характеристика та поширеність показників за опитувальником PainDETECT у клінічних групах на етапах дослідження

Характеристика показників	Етапи дослідження							
	I етап				II етап			
	Основна група*		Група порівняння*		Основна група**		Група порівняння**	
	n = 45	%	n = 55	%	n = 20	%	n = 18	%
Нейропатичний компонент малоімовірний	1	2,2	2	3,6	5	25	8	44,4
Невизначений результат	8	17,8	8	14,5	–	–	–	–
Нейропатичний компонент	36	80	45	81,1	15	75	10	55,6

*: $p > 0,05$, достовірні відмінності між групами не виявили; **: $p < 0,05$, відмінності від контрольної групи достовірні.

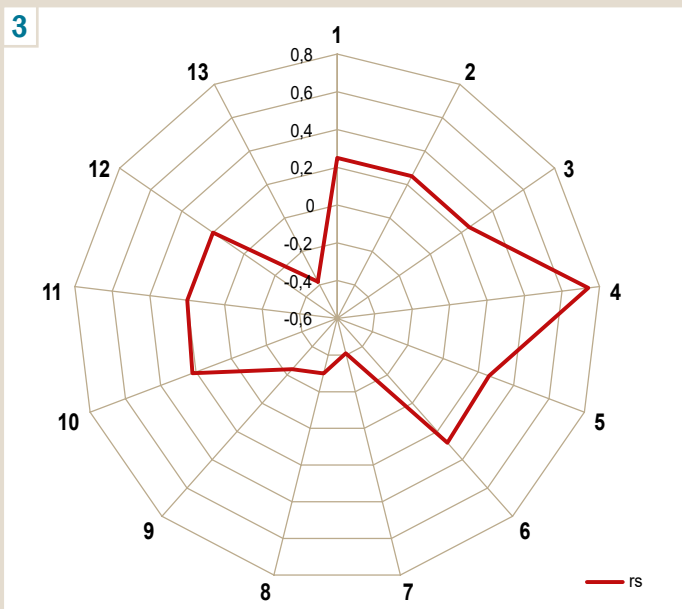


Рис. 3. Фактори, що впливають на хронізацію гострих попереково-крижових радикулопатій за результатами рангового кореляційного аналізу.

1: стать; **2:** вік; **3:** вираженість болю за ВАШ; **4:** наявність нейропатичного компонента болю (PainDETECT); **5:** вираженість м'язово-тонічного синдрому (ІМС); **6:** порушення розгинання; **7:** порушення нахилу уперед (тест Шобера); **8:** порушення латерофлексії; **9:** гіпералгезія; **10:** спондилоартроз; **11:** стеноз; **12:** спондилітез; **13:** характер комплексного залучення до патологічного процесу ноцицептивних волокон за даними нейрометрії (Аβ-, Аδ- та С-волокон).

виявили нейропатичний компонент в обстежених обох клінічних груп (80,0 % в основній, 81,1 % – у групі порівняння). Під час оцінювання клінічних характеристик нейропатичного компонента болю в основній групі встановили переважання гіпералгезії (44,4 %) та гіперестезії (35,5 %), а в групі порівняння – переважання поліестезії (45,5 %) та гіпералгезії (31,1 %).

На другому етапі дослідження у хворих із больовим синдромом нейропатичний компонент, згідно з результатами оцінювання параметрів за опитувальником PainDETECT, в основній групі визначили у 75,0 % випадків, у групі порівняння – 55,6 %.

Зауважили, що малоімовірний нейропатичний компонент в основній групі притаманний 25,0 % випадків, у групі порівняння – 44,4 %. Втім, під час оцінювання клінічних характеристик сенсорних порушень визначили симптоми, що характеризували невропатичний біль. Так, у 46,7 % пацієнтів діагностували поліестезію, у 26,7 % – гіпералгезію.

Оцінювання функціонального стану нейросенсорних аферентів за даними нейрометрії дало змогу визначити особливості залучення до патологічного процесу ноцицептивних волокон (мієлінізованих і немієлінізованих), що беруть участь у формуванні больового синдрому, зумовлюють його клінічні характеристики та тривалість перебігу.

Так, на I етапі дослідження у хворих обох груп встановили більше залучення мієлінізованих волокон Аβ та Аδ-типу. Визначили, що на I етапі дослідження при стимуляції Аβ- та Аδ-волокон чутливі порушення в основній групі мали гіперестетичний характер ($3,0 \pm 1,5$ бала), а відповідь при подразненні С-волокон мінімальна

($14,8 \pm 2,1$ бала в чоловіків, $14,2 \pm 2,1$ бала в жінок); це свідчило про повільніше залучення цих волокон до патологічного процесу. На II етапі дослідження на тлі підвищення показників порогової стимуляції (Аβ-волокон – $7,9 \pm 2,6$ бала та Аδ-типу – $7,9 \pm 2,5$ бала) встановили більш виражене підвищення показників, що характеризували залученість С-волокон ($16,5 \pm 1,2$ бала) не тільки у хворих із явним нейропатичним болем (33,3 % випадків), але і з невизначеним результатом (51,1 %).

У групі порівняння спостерігали таку саму спрямованість функціональних порушень сенсорних волокон. На I етапі залучення Аβ- та Аδ-аферентів також відповідало гіперестетичній спрямованості показників ($4,3 \pm 1,1$ бала) та мінімальній відповіді від С-волокон ($13,9 \pm 1,0$ бала). Через 1 місяць показники залучення нервових волокон Аβ- та Аδ-типу становили $7,9 \pm 1,2$ і $9,5 \pm 2,8$ бала відповідно, С-волокон – $15,8 \pm 2,3$ бала.

Під час динамічного нейроортопедичного обстеження хворих у клінічних групах встановили: больовий синдром супроводжувався виникненням не тільки м'язово-тонічних порушень, але й статико-динамічної функції хребта.

Визначили, що вираженість больового синдрому асоціювалася з вищим ступенем розвитку м'язово-тонічного синдрому та значними порушеннями біомеханіки хребта. Так, ІМС у хворих I клінічної групи з нестерпним і сильним болем (77,6 %) становив $2,7 \pm 1,2$ бала, що відповідало вираженому ступеню ІМС; у хворих із помірним болем діагностували м'язово-тонічний синдром середнього ступеня тяжкості (ІМС – $9,7 \pm 0,8$ бала). Таку саму тенденцію за ІМС визначили у групі порівняння: в осіб із нестерпним і сильним болем ІМС відповідав тяжкому (III) ступеню м'язово-тонічних порушень ($12,3 \pm 1,8$ бала).

На II етапі дослідження в пацієнтів основної групи із больовим синдромом, що зберігався, сильний біль супроводжувався ІМС середнього ступеня тяжкості ($9,7 \pm 0,9$ бала). У хворих із помірним болем ІМС становив $7,8 \pm 1,1$ бала, що відповідає II ступеню тяжкості. Легкий ступінь ІМС визначили в пацієнтів зі слабким больовим синдромом ($4,2 \pm 0,5$ бала). Таку саму спрямованість показників спостерігали в групі порівняння, де переважали обстежені зі слабким болем.

Під час оцінювання біомеханічних патернів у клінічних групах на етапах дослідження залежно від ступеня вираженості больового синдрому встановили: нестерпний і сильний біль супроводжувався значними порушеннями статико-динамічної функції хребта. У групах дослідження переважали хворі з обмеженнями обсягу рухів хребта при нахилі вперед (тест Шобера – $4,2 \pm 0,7$ см). Якщо біль помірний, цей показник становив $3,6 \pm 0,9$ см.

На II етапі дослідження ці показники достовірно не відрізнялись ($p > 0,05$). Обсяг рухів уперед у пацієнтів із сильним болем становив $3,9 \pm 0,6$ см, зі слабким – $3,4 \pm 0,5$ см.

Аналізуючи обсяг розгину у хворих клінічних груп на етапах дослідження виявили більш значущі порушення, зокрема в обстежених із нестерпним і сильним болем. Так, в основній групі показники амплітуди й обсягу розгину становили $11,4 \pm 2,2^\circ$ і вірогідно не відрізнялися в групі порівняння ($10,8 \pm 1,3^\circ$, $p > 0,05$). У хворих зі слабким болем цей показник достовірно

відрізнявся ($p < 0,05$): в основній групі – $10,4 \pm 1,3^\circ$, у групі порівняння – $14,7 \pm 0,5^\circ$.

Такі самі зміни показників встановили в клінічних групах на II етапі дослідження. Так, у хворих із сильним і помірним болем показник амплітуди розгину дорівнював $9,3 \pm 0,8^\circ$, вірогідно не відрізнявся у клінічних групах ($p > 0,05$). В обстежених зі слабким болем цей показник становив $15,3 \pm 0,8^\circ$ ($p > 0,05$). У хворих із легким ступенем вираженості больового синдрому ці параметри достовірно відрізнялись, становили в основній групі $13,0 \pm 0,3^\circ$, у групі порівняння – $16,0 \pm 1,3^\circ$ ($p < 0,05$).

У результаті дослідження латерофлексії на початковому етапі дослідження також виявили значне обмеження рухів у хворих із вираженим ступенем больового синдрому: основна група – $12,2 \pm 2,3^\circ$, група порівняння – $13,2 \pm 1,8^\circ$ ($p < 0,05$). В обстежених із легким ступенем вираженості больового синдрому ці показники вірогідно відрізнялися, становили $13,4 \pm 2,1^\circ$ в основній, $16,0 \pm 2,1^\circ$ у групі порівняння.

На підставі комплексного клінічного, нейровізуалізаційного, нейрофізіологічного дослідження та даних рангового кореляційного аналізу визначили фактори, що спричиняють хронізацію ГПКР (рис. 3): вік (коефіцієнт рангової кореляції Спірмена $r_s = 0,25$, $p = 0,012$), стать ($r_s = 0,25$, $p = 0,012$), вираженість больового синдрому за ВАШ ($r_s = 0,25$, $p = 0,011$), нейропатичний компонент болю за результатами опитувальника RainDETECT ($r_s = 0,74$, $p < 0,001$), порушення біомеханічних патернів хребта за тестом Шобера ($r_s = -0,41$, $p < 0,001$), латерофлексії ($r_s = -0,30$, $p = 0,003$), розгинання ($r_s = 0,28$, $p = 0,004$), ушкодження А δ -волокон ($r_s = -0,38$, $p = 0,006$), С-волокон ($r_s = -0,37$, $p = 0,008$), А β -волокон ($r_s = -0,36$, $p = 0,009$), стеноз хребетного каналу ($r_s = 0,42$, $p < 0,001$), ІМС ($r_s = 0,26$, $p = 0,008$), спондилоартроз ($r_s = 0,22$, $p = 0,028$), спондилолітез ($r_s = 0,20$, $p = 0,047$), алодинія ($r_s = 0,38$, $p < 0,001$), гіпералгезія ($r_s = -0,24$, $p = 0,014$).

Упродовж дослідження здійснили комплексне динамічне оцінювання патологічних процесів, що визначають клінічні прояви та перебіг гострих компресійних попереково-крижових радикулопатій, спричинених дегенеративно-дистрофічними змінами хребта різних ступенів вираженості у попереково-крижовому відділі на стадіях патоморфологічних змін у зоні диско-радикулярного конфлікту. Клінічний моніторинг, що передбачав визначення кількісних і якісних характеристик больового синдрому з уточненням патофізіологічних механізмів його виникнення за даними кількісного сенсорного тестування, біомеханічних порушень, які сформувалися в результаті дезорганізації статико-динамічної функції попереково-крижового відділу хребта, ступеня вираженості м'язово-тонічного синдрому, дав змогу визначити фактори, що негативно впливають на клінічний перебіг ГПКР і визначають хронізацію процесу.

Обговорення

Гострі компресійні ПКР, що зумовлені дегенеративно-дистрофічними змінами хребта, є провідними у структурі захворювань периферичної нервової системи. Набуваючи хронічного характеру перебігу, компресійні попереково-крижові радикулопатії негативно впливають на якість життя пацієнтів, часто призводять до інвалідизації [15].

Тому важливим є оцінювання факторів, що впливають на перебіг захворювання.

Зазначимо, що опубліковані дослідження з вивчення факторів, які впливають на перебіг захворювання, мали фрагментарний характер і стосувалися тільки гострого періоду захворювання без динамічного спостереження за хворими. Так, за результатами 228 досліджень (здійснені в гострому періоді захворювання), що включені до метааналізу, під час оцінювання факторів, які можуть спричинити хронізацію ГПКР, визначили жіночу стать, наявність епізоду ПКР в анамнезі, вираженість болю (за ВАШ), тривалість болю, важку фізичну працю (піднімання важких предметів та/або перебування у вимушеному положенні) [16]. Незважаючи на те, що біль визначено як фактор хронізації, патофізіологічні механізми його формування не уточнено. Такі самі результати одержали в результаті оцінювання невеликої кількості наукових публікацій, де вивчали порушення сенсорних аферентів у хворих із ГПКР лише в гострому періоді захворювання, не з'ясовано механізми їхньої участі в формуванні больового синдрому [17].

Під час нашого дослідження встановили, що значущим фактором хронізації захворювання є наявність больового синдрому, який включає нейропатичний компонент. Він виникає вже на першій стадії захворювання та підтверджує концепцію дегенеративної хвороби диска, що визначає формування грижі диска як наслідок морфологічних змін фіброзного кільця, супроводжується виникненням асептичного запалення, розширенням ноцицептивного поля та формуванням периферичної, центральної сенситизації, що є маркерами нейропатичного болю. Залучення С-волокон до патологічного механізму формування больового синдрому на більш пізньому етапі захворювання свідчило не тільки про наявність нейропатичного компонента болю, але і про хронізацію процесу. Больовий синдром із нейропатичним компонентом виявили в обстежених на стадії проліферації в зоні диско-радикулярного конфлікту, що свідчило про хронізацію патологічного процесу, яка супроводжувалася статико-динамічними порушеннями функції хребта та виникненням м'язово-тонічного синдрому.

У систематичному огляді [18], що включав 49 досліджень, де вивчали 150 потенційних факторів ризику, визначили 10 факторів: вік, стать, зріст, індекс маси тіла, куріння, рівень фізичної активності, біль у спині в анамнезі, задоволеність роботою та структурну візуалізацію. Наголосимо, що характеристику структурних змін у хребетно-руховому сегменті не уточнювали. На думку багатьох авторів [18–20], ця проблема є дискусійною, потребує продовження вивчення, особливо коли поперековий стеноз поєднується з іншими патологічними субстратами, що можуть компресувати корінцевий нерв. Однак під час дослідження ці фактори вважали причинами виникнення радикулопатій, не оцінювали їхній вплив на перебіг захворювання. В нашому дослідженні встановили, що ступінь вираженості структурних змін у хребетно-руховому сегменті впливає на характер перебігу захворювання, вираженість больового синдрому, м'язово-тонічних порушень і статико-динамічних порушень. Оцінювання впливу запального процесу, роль якого в формуванні гострих попереково-крижових радикулопатій доведено [21–24], на характер клінічного

перебігу захворювання, що здійснили під час нашого дослідження, показало відсутність кореляції між характером перебігу захворювання та патоморфологічними змінами в зоні диско-радикулярного конфлікту.

Аналіз сукупності патологічних процесів, що визначали зміни структурно-функціональних характеристик діяльності периферичної та центральної нервової системи, які відбивали особливості перебігу гострих компресійних радикулопатій, дав змогу визначити фактори хронізації процесу.

Висновки

1. Гостра компресійна попереково-крижова радикулопатія – багатофакторна гетерогенна патологія. Її клінічний перебіг визначається ступенем вираженості структурних змін хребетно-рухового сегмента, патофізіологічними механізмами формування больового та м'язово-тонічного синдромів, а також статико-динамічними порушеннями хребта.

2. На підставі комплексного клінічного, нейрофізіологічного обстежень і даних рангового кореляційного аналізу визначили фактори, що спричиняють хронізацію ГКПКР: вік, стать, вираженість больового синдрому за ВАШ, нейропатичний компонент болю за опитувальником PainDETECT, порушення біомеханічних патернів хребта за тестом Шобера, латерофлексії, розгинання, ушкодження А β -, А β - та С-волокон, стеноз хребетного каналу, ІМС, наявність дегенеративних змін хребта (спондилоартроз, спондилолістез), чутливі порушення (алодинія, гіпералгезія).

3. Найбільш значущий фактор хронізації захворювання – наявність нейропатичного компонента болю в патофізіологічних механізмах формування больового синдрому. Значущим маркером хронізації гострих ПКР є залучення до патологічного процесу на пізній стадії перебігу захворювання С-волокон, що встановили шляхом кількісного сенсорного тестування (нейрометрія).

4. Оцінювання факторів, що визначають хронізацію перебігу в гострому періоді захворювання, дало змогу призначити комплексну диференційну терапію на ранньому етапі захворювання.

Перспективи подальших досліджень полягають у продовженні вивчення факторів, які впливають на хронізацію перебігу гострих попереково-крижових радикулопатій, що є актуальним в економічному, соціальному та реабілітаційному аспектах. При ранніх медикаментозних впливах на визначені фактори можна зменшити кількість хворих із хронізацією патологічного процесу, а отже надалі зменшити кількість оперативних втручань, зниження рівня інвалідизації, що спричинена гострими компресійними попереково-крижовими радикулопатіями.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 11.01.2023

Після доопрацювання / Revised: 08.02.2023

Прийнято до друку / Accepted: 14.02.2023

Відомості про авторів:

Дзяк Л. А., д-р мед. наук, професор, зав. каф. нервових хвороб та нейрохірургії ФПО, Дніпровський державний медичний університет, член-кореспондент НАМН України.

ORCID ID: [0000-0002-2827-3663](https://orcid.org/0000-0002-2827-3663)

Шульга О. О., д-р філософії, асистент каф. нервових хвороб та нейрохірургії ФПО, Дніпровський державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-5776-2351](https://orcid.org/0000-0002-5776-2351)

Сук В. М., асистент каф. нервових хвороб та нейрохірургії ФПО, Дніпровський державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-1636-519X](https://orcid.org/0000-0002-1636-519X)

Information about the authors:

Dziak L. A., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery of Postgraduate Faculty, Dnipro State Medical University, Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.

Shulha O. O., MD, PhD, Assistant of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery of Postgraduate Faculty, Dnipro State Medical University, Ukraine.

Suk V. M., MD, Assistant of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery of Postgraduate Faculty, Dnipro State Medical University, Ukraine.

Список літератури

- [1] Lumbar radiculopathy / R. M. Benyamin, W. J. Smith, J. Lieber, R. Vallejo. *Academic Pain Medicine*. Springer, Cham, 2019. P. 227-233. https://doi.org/10.1007/978-3-030-18005-8_31
- [2] A Review of Lumbar Radiculopathy, Diagnosis, and Treatment / J. A. Berry, C. Elia, H. S. Saini, D. E. Miulli. *Cureus*. 2019. Vol. 11, Iss. 10. P. e5934. <https://doi.org/10.7759/cureus.5934>
- [3] Rana A. Q., Ghouse A. T., Govindarajan R. *Radiculopathies. Neurophysiology in Clinical Practice*. Springer, Cham, 2016. P. 91-98. https://doi.org/10.1007/978-3-319-39342-1_11
- [4] Tolba R. *Radiculopathy. Treatment of Chronic Pain Conditions* / eds.: J. Pope, T. Deer. New York (NY): Springer, 2017. P. 253-255. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-6976-0_74
- [5] No correlation identified between the proportional size of a prolapsed intravertebral disc with disability or Leg Pain / R. A. Dunsuir, S. Nisar, J. A. Cruickshank, P. R. Loughenbury. *The Bone & Joint Journal*. 2022. Vol. 104-B, Iss. 6. P. 715-720. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.104B6.BJJ-2021-1725.R2>
- [6] Relationship between herniated intervertebral disc fragment weight and pain in lumbar microdiscectomy patients / F. P. Mariajoseph et al. *Journal of clinical neuroscience*. 2022. Vol. 102. P. 75-79. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2022.06.012>
- [7] Inflammaging in cervical and lumbar degenerated intervertebral discs: Analysis of proinflammatory cytokine and TRP channel expression / A. Sadowska et al. *European Spine Journal*. 2017. Vol. 27, Iss. 3. P. 564-577. <https://doi.org/10.1007/s00586-017-5360-8>
- [8] Roles of large aggregating proteoglycans in human intervertebral disc degeneration / Q. Wei et al. *Connective tissue research*. 2019. Vol. 60, Iss. 3. P. 209-218. <https://doi.org/10.1080/03008207.2018.1499731>
- [9] Kim H. S., Wu P. H., Jang I. T. Lumbar Degenerative Disease Part 1: Anatomy and Pathophysiology of Intervertebral Discogenic Pain and Radiofrequency Ablation of Basivertebral and Sinuvertebral Nerve Treatment for Chronic Discogenic Back Pain: A Prospective Case Series and Review of Literature. *International journal of molecular sciences*. 2020. Vol. 21, Iss. 4. P. 1483. <https://doi.org/10.3390/ijms21041483>
- [10] Association of Quantitative Sensory testing parameters with clinical outcome in patients with lumbar radiculopathy undergoing microdiscectomy / B. Tampin, H. Slater, A. Jacques, C. R. P. Lind. *European Journal of Pain*. 2020. Vol. 24, Iss. 7. P. 1377-1392. <https://doi.org/10.1002/ejp.1586>
- [11] Дзяк Л. А., Шульга О. О. Динаміка перебігу больового синдрому у хворих із гострими попереково-крижовими радикулопатіями. *Журнал неврології ім. Б. М. Маньковського*. 2019. Т. 9, № 4. С. 41-47.
- [12] VA/DoD Clinical Practice Guideline for Diagnosis and Treatment of Low Back Pain. Version 2.0 – 2017 / Department of Veterans Affairs; Department of Defense URL : <https://www.healthquality.va.gov/guidelines/Pain/lbp/VADoDLBPCPG092917.pdf>
- [13] Karran E. L., Grant A. R., Moseley G. L. Low back pain and the Social Determinants of Health: A systematic review and narrative synthesis. *Pain*. 2020. Vol. 161, Iss. 11. P. 2476-2493. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001944>

- [14] Hidden neuropathic pain in chronic low back pain: Prevalence, pattern, and impact on quality of life / P. Luksanapruksa et al. *Siriraj Medical Journal*. 2022. Vol. 74, Iss. 8. P. 480-486. <https://doi.org/10.33192/smj.2022.57>
- [15] Current concepts for lumbar disc herniation / T. Benzakour, V. Igoumenou, A. F. Mavrogenis, A. Benzakour. *International orthopaedics*. 2019. Vol. 43, Iss. 4. P. 841-851. <https://doi.org/10.1007/s00264-018-4247-6>
- [16] Risk factors for low back pain and sciatica: An umbrella review / P. Parreira et al. *The spine journal*. 2018. Vol. 18, Iss. 9. P. 1715-1721. <https://doi.org/10.1016/j.spinee.2018.05.018>
- [17] Niederer D., Mueller J. Sustainability effects of motor control stabilisation exercises on pain and function in chronic nonspecific low back pain patients: A systematic review with meta-analysis and meta-regression. *PLoS one*. 2020. Vol. 15, Iss. 1. P. e0227423. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227423>
- [18] Risk factors for episodes of back pain in emerging adults. A systematic review / B. E. Øiestad et al. *European journal of pain*. 2020. Vol. 24, Iss. 1. P. 19-38. <https://doi.org/10.1002/ejp.1474>
- [19] The inflammatory cytokine TNF- α promotes the premature senescence of rat nucleus pulposus cells via the PI3K/Akt signaling pathway / P. Li et al. *Scientific Reports*. 2019. Vol. 7, Iss. 1. P. 42938. <https://doi.org/10.1038/srep42938>
- [20] De Geer C. M. Cytokine involvement in biological inflammation related to degenerative disorders of the intervertebral disc: A narrative review. *Journal of Chiropractic Medicine*. 2018. Vol. 17, Iss. 1. P. 54-62. <https://doi.org/10.1016/j.jcm.2017.09.003>
- [21] Neuroinflammation of the spinal cord and nerve roots in chronic radicular pain patients / D. S. Albrecht et al. *Pain*. 2018. Vol. 159, Iss. 5. P. 968-977. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001171>
- [22] Low back pain, a comprehensive review: Pathophysiology, diagnosis, and treatment / I. Urits et al. *Current Pain and Headache Reports*. 2019. Vol. 23, Iss. 3. P. 23. <https://doi.org/10.1007/s11916-019-0757-1>
- [23] Debnath U. K. Etiology and risk factors of lumbar intervertebral disc (IVD) degeneration, crimsonpublishers. *Research in Medical&Engineering Sciences*. 2018. Vol. 4, Iss. 5. P. 1-10. <https://doi.org/10.31031/rmes.2018.04.000597>
- [24] Contribution of the endplates to disc degeneration / A. J. Fields, A. Ballatori, E. C. Liebenberg, J. C. Lotz. *Current Molecular Biology Reports*. 2018. Vol. 4, Iss. 4. P. 151-160. <https://doi.org/10.1007/s40610-018-0105-y>
- [10] Tampin, B., Slater, H., Jacques, A., & Lind, C. R. P. (2020). Association of quantitative sensory testing parameters with clinical outcome in patients with lumbar radiculopathy undergoing microdiscectomy. *European journal of pain*, 24(7), 1377-1392. <https://doi.org/10.1002/ejp.1586>
- [11] Dzyak, L. A., & Shulha, O. O. (2021). Dynamika perebihu bolovoho syndromu u khvorykh iz hostrymy poperekovo-kryzhovymy radykulopatiyamy [Dynamics of pain syndrome in patients with acute lumbar-sacral radiculopathies]. *Zhurnal Nevrolohii im. B. M. Mankovskoho*, 9(4), 41-47. [in Ukrainian].
- [12] Department of Veterans Affairs. Department of Defense. (2017). *VA/DoD Clinical Practice Guideline for Diagnosis and Treatment of Low Back Pain*. Version 2.0 – 2017. <https://www.healthquality.va.gov/guidelines/Pain/lbp/VADoDLBPCPG092917.pdf>
- [13] Karran, E. L., Grant, A. R., & Moseley, G. L. (2020). Low back pain and the social determinants of health: a systematic review and narrative synthesis. *Pain*, 161(11), 2476-2493. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001944>
- [14] Luksanapruksa, P., Zinboonyahoon, N., Ruangchainikom, M., Santipas, B., Panatreswas, N., & Wilatratsami, S. (2022). Hidden Neuropathic Pain in Chronic Low Back Pain: Prevalence, Pattern, and Impact on Quality of Life. *Siriraj Medical Journal*, 74(8), 480-486. <https://doi.org/10.33192/Smj.2022.57>
- [15] Benzakour, T., Igoumenou, V., Mavrogenis, A. F., & Benzakour, A. (2019). Current concepts for lumbar disc herniation. *International orthopaedics*, 43(4), 841-851. <https://doi.org/10.1007/s00264-018-4247-6>
- [16] Parreira, P., Maher, C. G., Steffens, D., Hancock, M. J., & Ferreira, M. L. (2018). Risk factors for low back pain and sciatica: an umbrella review. *The spine journal*, 18(9), 1715-1721. <https://doi.org/10.1016/j.spinee.2018.05.018>
- [17] Niederer, D., & Mueller, J. (2020). Sustainability effects of motor control stabilisation exercises on pain and function in chronic nonspecific low back pain patients: A systematic review with meta-analysis and meta-regression. *PLoS one*, 15(1), e0227423. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227423>
- [18] Øiestad, B. E., Hilde, G., Tveter, A. T., Peat, G. G., Thomas, M. J., Dunn, K. M., & Grotle, M. (2020). Risk factors for episodes of back pain in emerging adults. A systematic review. *European journal of pain*, 24(1), 19-38. <https://doi.org/10.1002/ejp.1474>
- [19] Li, P., Gan, Y., Xu, Y., Song, L., Wang, L., Ouyang, B., Zhang, C., & Zhou, Q. (2017). The inflammatory cytokine TNF- α promotes the premature senescence of rat nucleus pulposus cells via the PI3K/Akt signaling pathway. *Scientific reports*, 7, 42938. <https://doi.org/10.1038/srep42938>
- [20] De Geer C. M. (2018). Cytokine Involvement in Biological Inflammation Related to Degenerative Disorders of the Intervertebral Disk: A Narrative Review. *Journal of chiropractic medicine*, 17(1), 54-62. <https://doi.org/10.1016/j.jcm.2017.09.003>
- [21] Albrecht, D. S., Ahmed, S. U., Kettner, N. W., Borra, R. J. H., Cohen-Adad, J., Deng, H., Houle, T. T., Opalacz, A., Roth, S. A., Melo, M. F. V., Chen, L., Mao, J., Hooker, J. M., Loggia, M. L., & Zhang, Y. (2018). Neuroinflammation of the spinal cord and nerve roots in chronic radicular pain patients. *Pain*, 159(5), 968-977. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001171>
- [22] Urits, I., Burshtein, A., Sharma, M., Testa, L., Gold, P. A., Orhurhu, V., Viswanath, O., Jones, M. R., Sidransky, M. A., Spektor, B., & Kaye, A. D. (2019). Low Back Pain, a Comprehensive Review: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Current pain and headache reports*, 23(3), 23. <https://doi.org/10.1007/s11916-019-0757-1>
- [23] Debnath, U. K. (2018). Etiology and Risk Factors of Lumbar Intervertebral Disc (IVD) Degeneration. *Research in Medical & Engineering Sciences*, 4(5). <https://doi.org/10.31031/rmes.2018.04.000597>
- [24] Fields, A. J., Ballatori, A., Liebenberg, E. C., & Lotz, J. C. (2018). Contribution of the Endplates to Disc Degeneration. *Current Molecular Biology Reports*, 4(4), 151-160. <https://doi.org/10.1007/s40610-018-0105-y>

References

- [1] Benyamin, R. M., Smith, W. J., Lieber, J., & Vallejo, R. (2019). Lumbar Radiculopathy. In Y. Khelemsky, A. Malhotra, K. Gritsenko (Eds.). *Academic Pain Medicine*. Springer, Cham. (pp. 227-233). https://doi.org/10.1007/978-3-030-18005-8_31
- [2] Berry, J. A., Elia, C., Saini, H. S., & Miulli, D. E. (2019). A Review of Lumbar Radiculopathy, Diagnosis, and Treatment. *Cureus*, 11(10), e5934. <https://doi.org/10.7759/cureus.5934>
- [3] Rana, A. Q., Ghouse, A. T., & Govindarajan, R. (2016). Radiculopathies. In: *Neurophysiology in Clinical Practice* (pp. 91-98). Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-39342-1_11
- [4] Tolba, R. (2017). Radiculopathy. In: J. Pope, T. Deer (Eds.). *Treatment of Chronic Pain Conditions* (pp. 253-255). Springer, New York, NY. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-6976-0_74
- [5] Dunsmuir, R. A., Nisar, S., Cruickshank, J. A., & Loughenbury, P. R. (2022). No correlation identified between the proportional size of a prolapsed intravertebral disc with disability or leg pain. *The bone & joint journal*, 104-B(6), 715-720. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.104B6.BJJ-2021-1725.R2>
- [6] Mariajoseph, F. P., Castle-Kirsbaum, M., Kam, J., Rogers, M., Sher, R., Daly, C., Roadley, J., Risbey, P., Fryer, K., & Goldschlager, T. (2022). Relationship between herniated intervertebral disc fragment weight and pain in lumbar microdiscectomy patients. *Journal of clinical neuroscience*, 102, 75-79. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2022.06.012>
- [7] Sadowska, A., Touli, E., Hitzl, W., Greutert, H., Ferguson, S. J., Wuertz-Kozak, K., & Hausmann, O. N. (2018). Inflammation in cervical and lumbar degenerated intervertebral discs: analysis of proinflammatory cytokine and TRP channel expression. *European spine journal*, 27(3), 564-577. <https://doi.org/10.1007/s00586-017-5360-8>
- [8] Wei, Q., Zhang, X., Zhou, C., Ren, Q., & Zhang, Y. (2019). Roles of large aggregating proteoglycans in human intervertebral disc degeneration. *Connective tissue research*, 60(3), 209-218. <https://doi.org/10.1080/0308207.2018.1499731>
- [9] Kim, H. S., Wu, P. H., & Jang, I. T. (2020). Lumbar Degenerative Disease Part 1: Anatomy and Pathophysiology of Intervertebral Discogenic Pain and Radiofrequency Ablation of Basivertebral and Sinuvertebral Nerve Treatment for Chronic Discogenic Back Pain: A Prospective Case Series and Review of Literature. *International journal of molecular sciences*, 21(4), 1483. <https://doi.org/10.3390/ijms21041483>

Epidemiology of Alzheimer's disease in the Odesa region

I. V. Khubetova^{1,A-F}, D. A. Voloshchuk^{2,C-F}, K. A. Kosenko^{3,B-E}, Yu. M. Vorokhta^{4,C,D}

¹Regional Clinical Hospital, Odesa, Ukraine, ²Odesa National Medical University, Ukraine, ³Regional Mental Health Center, Odesa, Ukraine, ⁴Armed Forces of Ukraine, A1620, Ukraine

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

Key words:

Alzheimer's disease, epidemiology, Ukraine, Odesa region.

Zaporozhye
medical journal
2023; 25 (2), 130-135

*E-mail:

dianavoloshchuk88@gmail.com

The aim of the work was to study the epidemiology of Alzheimer's disease in the Odesa region.

Materials and methods. The study was carried out on the basis of the Regional Mental Health Center (Odesa) in 2016–2021. The data of the primary referral of patients with a verified diagnosis of Alzheimer's disease were analyzed. Statistical processing of the obtained data was performed by frequency analysis methods using standard MS Excel packages (Microsoft Inc., USA). The population of the Odesa region was determined according to the State Statistics Service of Ukraine.

Results. According to the retrospective analysis over the past 5 years, there was a constant increase in the number of identified patients with Alzheimer's disease, from 4.9 cases per 100,000 population in 2016 to 6.0 cases in 2020 with a slight predominance of women in the structure of cases. Brain MRI was performed only in 29 (4.6 %) patients, EEG in 41 (6.5 %) patients. There were no cases of familial Alzheimer's disease or early-onset Alzheimer's disease. In 2020, Alzheimer's and dementia deaths reached 14,196 or 2.54 % of total mortality in Ukraine.

Conclusions. The prevalence of Alzheimer's disease was 6.0 cases per 100,000 in the population of the Odesa region at the end of 2021, which was an order of magnitude less than the global average. The mean score on the MMSE scale was 18.6 ± 0.5 . The analysis on subscales has shown the prevalence of memory, spatial orientation and verbal disorders. The Ukrainian population is characterized by the small number of patients of the older age group (3.3 %) and the predominance of female patients (59.4 %).

Ключові слова:

хвороба Альцгеймера, епідеміологія, Україна, Одеська область.

Запорізький
медичний журнал.
2023. Т. 25, № 2(137).
С. 130-135

Епідеміологія хвороби Альцгеймера в Одеській області

I. В. Хубетова, Д. А. Волощук, К. А. Косенко, Ю. М. Ворохта

Мета роботи – вивчення епідеміології хвороби Альцгеймера в Одеській області.

Матеріали та методи. Дослідження здійснили на базі Обласного центру психічного здоров'я (м. Одеса) у 2016–2021 рр. Проаналізували дані первинного направлення пацієнтів із верифікованим діагнозом хвороба Альцгеймера. Статистичне опрацювання результатів здійснили із застосуванням методів частотного аналізу, використавши стандартні пакети MS Excel (Microsoft Inc., США). Кількість населення Одеської області визначили за даними Державної служби статистики України.

Результати. За результатами ретроспективного аналізу, протягом останніх 5 років відбувалося постійне зростання кількості встановлених діагнозів хвороба Альцгеймера: з 4,9 випадку на 100 тис. населення у 2016 році до 6,0 випадку у 2020 році. У структурі захворюваності на хворобу Альцгеймера виявили незначне переважання жінок. МРТ головного мозку виконали тільки 29 (4,6 %) хворим, EEG – 41 (6,5 %) пацієнтові. Випадки сімейної форми хвороби Альцгеймера та хвороби Альцгеймера з раннім початком не зафіксовані. У 2020 році в Україні померли 14 196 осіб від хвороби Альцгеймера та деменції – 2,54 % від загальної кількості смертей.

Висновки. Поширеність хвороби Альцгеймера серед населення Одеської області наприкінці 2021 року становила 6,0 випадку на 100 тис. населення; це істотно менше, ніж середній показник у світі. Середній бал за шкалою MMSE становив $18,6 \pm 0,5$. Аналіз за субшкалами показав переважання порушень пам'яті, просторової орієнтації та вербальних розладів. Для населення України характерна незначна кількість хворих старшої вікової групи (3,3 %) та переважання жінок (59,4 %).

Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disorder characterized by cognitive and behavioral impairments, significantly affecting the possibilities of social and professional functioning. The disease is incurable, has a fairly long preclinical stage and is steadily progressing [1,2]. In Alzheimer's disease, pathological changes develop in the hippocampus, the structure responsible for encoding memories, and in other zones of the neocortex involved in thinking and decision-making processes [1–3].

Every tenth person over the age of 65 years in the world has signs of dementia, two-thirds of these cases are represented by AD. The fact that women predominate among patients with AD is most likely due to their longer life span [4,5].

There are no exact statistics on the AD prevalence in Ukraine. The frequency of deaths from AD in Ukraine is 0.3 per 100,000 people, while this figure is 112 per 100,000 people in the UK, the USA – 82, France – 76, Germany – 51 [5]. This indicates the underdiagnosis of AD in Ukraine.

Modern guidelines for the diagnosis and treatment of AD are largely focused on a strong resource base. At the same time, a routine use of magnetic resonance imaging (MRI) and other neuroimaging methods remains inaccessible to a significant number of medical institutions around the world. This makes it difficult to diagnose the early stages of the disease. In fact, a patient comes into the view of a physician with already manifested dementia [4,6,7].

But not only in developing countries, but also in developed ones, the diagnosis of AD is made mainly on the basis of a general clinical examination. Of course, the importance of additional diagnostic methods cannot be denied. The arrival of such methods as electroencephalography, MRI, positron emission tomography (PET), complex clinical and laboratory tests in the diagnostic arsenal greatly facilitates the search for causes of dementia [1,2,8]. This has led to the development of diagnostic criteria applicable in clinical research settings and also where the availability of additional neuroimaging and/or cerebrospinal fluid (CSF) analysis methods is limited [7,8].

Hippocampal atrophy is one of the most important biomarkers of AD [9]. Functional MRI can identify patients with minimal changes in the hippocampal structures, which makes it possible to distinguish patients with initial stages of AD from apparently healthy individuals [10]. Visualization of default mode networks (DMN) also allows distinguishing between AD and vascular dementias. This method may complement PET scanning or even be more sensitive [10,11].

According to some authors, the diagnostic accuracy of MRI is higher than CSF analysis for the specific biomarkers that distinguish AD from frontotemporal dementia (FTD) [12]. Other investigators have suggested that the combination of MRI with CSF analysis is the best option to diagnose early AD [8,13,14].

Electroencephalography is useful when it is necessary to differentiate AD from Creutzfeldt-Jakob disease or other prion diseases [8,15].

Lumbar puncture followed by CSF analyses can rule out normotensive hydrocephalus or neuroinfections [8].

In AD, tau-protein is elevated, including its phosphorylated fraction, while low amyloid- β levels are maintained. Assessment of the ratio between these proteins has sensitivity and specificity of at least 80 % [16]. Nevertheless, routine measurement of tau and amyloid in CSF is not currently recommended except for research purposes [8,16].

Genetic testing may also have some clinical value in the diagnosis of AD. However, identification of polymorphisms in amyloid protein precursor (APP) and presenilin genes remains an area of scientific research and it is promising mainly for patients with a positive family history [17,18].

In conditions of limited material resources, the application of the above approaches in the diagnosis of AD remains a challenge. This significantly affects the accuracy of the available arrays of epidemiological data and does not allow an adequate assessment of the needs for medical service in terms of human and other resources [4,8].

When analyzing global trends in prevalence and mortality from AD and other dementias, several regions can be identified where these rates are particularly high. These are Turkey, Brazil, countries from the Middle East and North Africa, as well as Southeast Asia.

The rate of dementia deaths increased by 148 % (140–157 %) between 1990 and 2016 in the world. Globally, in 2016, dementia was the fifth leading cause of death (2.4 million (95 % CI 2.1–2.8) deaths) after coronary heart disease, chronic obstructive pulmonary disease, hemorrhagic and ischemic stroke. In 2016, dementia deaths accounted for at least 4.4 % (95 % CI 3.8–5.1) of total deaths, with 8.6 % (95 % CI 7.4–10.1) of deaths occurring among septagenarians (2.2 million (95 % CI 1.9–2.6) deaths). According to the latest WHO data, AD

and dementia deaths have reached 14,196 cases or 2.5 % of total deaths in Ukraine [5].

Globally, dementia was responsible for 28.8 million (24.5–34.0) disability-adjusted life-years (DALYs). So, over the past 25 years, dementia was estimated to have increased from the 41st place in 1990 to the 23rd in the rating of the reasons for DALYs worldwide [5].

Dementia accounted for 1.2 % (95 % CI 1.0–1.4) of DALYs for all ages. At the age of 70, this figure was increased to 6.3 % (CI 5.4–7.5) DALYs (23.9 million DALYs, 20.1–28.6). More women than men died with dementia in 2016 (1.5 million, 95 % CI 1.3–1.8 versus 0.8 million, CI 0.7–1.0). Age-standardized mortality rates for females were also higher than for males, corresponding to a higher prevalence of females than males, suggesting female predominance not only because of a longer life expectancy among women.

The age-standardized global prevalence in women was 1.17 times (CI 1.17–1.18) higher than that in men in 2016, with much more women affected by dementia (27.0 million, 95 % CI 23.3–31.4) than men (16.8 million, CI 14.4–19.6) worldwide.

Aim

The aim of the work was to study the descriptive epidemiology of AD in the Odesa region.

Materials and methods

The study was carried out on the basis of the Regional Mental Health Center (Odesa) in 2016–2021.

The review of current literature was done with the use of PubMed, ORCID and EMBASE databases over a 5-year period through information search using keywords: “Alzheimer’s disease”, “epidemiology”, “Ukraine”, “Odesa region”.

Additionally, the data of the primary referral of patients with a verified diagnosis of AD were analyzed considering sex. A total sample size was 628 cases.

All patients were examined according to current clinical protocols using the MMSE scales. Additional analysis was carried out on subscales „Serial Subtraction” (7s subtraction, 5 scores maximum), “Language” (naming objects – Pen/Watch (2 scores), Repeating (1 score), 3-Stage Command (3 scores), Read and Obey (1 score), Write Sentence (1 score), Memory (Recall (3 scores), Orientation (answering questions about location in the space and time (maximum – 10 scores) and Visuospatial (Copy Design (1 score)) [19].

All patients were recommended to undergo brain MRI.

Statistical processing of the obtained data was performed by frequency analysis methods using standard MS Excel packages (Microsoft Inc., USA, Microsoft® Excel® 2021 MSO (version 2212.16.0.15928.20196) [20].

The population of the Odesa region was determined according to the State Statistics Service [21]. The population in the region as of January 1, 2021 was 2,368,107 people, including the urban population of 1,591,976 people, or 67.2 %, the rural population – 776,131 people, or 32.8 %. The population in the region was 2,389,200 people as of February 1, 2016.

Informed consent was not required due to retrospective character of the study.

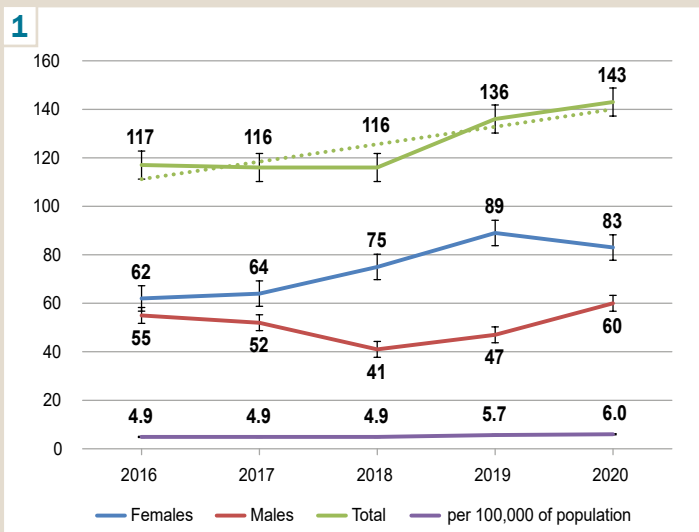


Fig. 1. AD incidence during the follow-up period (2016-2020).

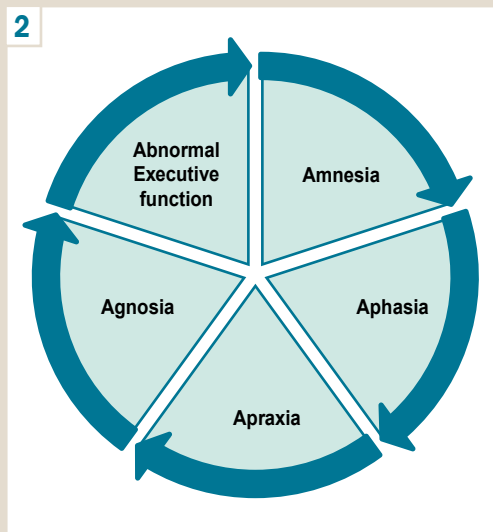


Fig. 2. Five A's of Alzheimer's [22].

Results

According to the retrospective analysis over the past 5 years, there was a constant increase in the number of identified patients with AD, from 4.9 cases per 100,000 population in 2016 to 6.0 cases in 2020 (Fig. 1). At the same time, a sex ratio throughout the analyzed period was stable, with a slight predominance of women (59.4 %) in the structure of cases. There were only 21 (3.3 %) octogenarians in the analyzed sample.

In all cases, the diagnosis of AD was established at the stage of manifested dementia. Meanwhile, it was an open question whether all cases verified as AD really corresponded to this diagnosis. However, given that an error in using outdated criteria from 1984 remained at the same level over the analyzed period, this possibility could be neglected.

Examinations of patients at the prehospital stage were often conducted fragmentary. Brain MRI was performed in 29 (4.6 %) patients, EEG in 41 (6.5 %) patients. A significantly larger number of patients (117 or 18.6 %) underwent brain computed tomography (CT), which, however, was inferior to MRI in terms of diagnostic accuracy. CT scans were faster and less expensive, helpful for patients who had difficulty lying flat or staying still and could be used in those with pacemakers. However, MRI was the preferred imaging method for early diagnosis because of its greater sensitivity and ability to differentiate dementia subtypes, especially for those with vascular lesions [9,10,22].

Actually, the diagnosis of AD was made on the basis of the clinical picture (deterioration of memory and other cognitive functions, behavioral changes). A neuropsychological examination using cognitive function assessment scales was performed for all patients included in the retrospective analysis.

The data of medical records allowed us to identify several main variants of the AD course. The classic variant (pentad: agnosia, anomia, aphasia, apraxia, amnesia) was observed in 369 (58.8 %) patients. In 114 (18.2 %) patients, pronounced manifestations of bradykinesia were noted amidst serious cognitive deficits. Another 45 (7.2 %)

patients, along with the classic manifestations of AD, had a pronounced tremor, both postural (37 cases or 5.9 %) and rest (8 cases or 1.3 %). It is believed that parkinsonian symptoms in patients with suspected AD indicate an alternative diagnosis. However, in all these patients, AD was confirmed by a medical council.

The commonest clinical presentation of dementia due to AD was memory impairment or more general disorganization of intellect. Memory problems usually were first noted by relatives than the patients themselves. Examples include missed appointments, unawareness of recent events, tendency to mix up times or to lose or misplace things. Mostly, cognitive decline manifested as loss of overall efficiency, failure to speak coherently or grasp essentials. Sometimes, relatives noticed subtle changes in personality as deterioration in manners or diminished awareness of the needs and feelings of others. Typical early signs were loss of interest and initiative, or inability to perform up to the usual standard, or minor episodes of muddle and confusion. Occasionally, the earliest change was noted as the exaggeration of long-standing personality traits such as suspiciousness or egocentricity.

A typical presentation of AD consisted of an early significant and progressive episodic memory deficit that remained dominant in the later stages of the disease and was followed by or associated with other cognitive impairments. They could be considered as the five A's of Alzheimer's: Amnesia, Aphasia, Apraxia, Agnosia and Abnormal executive function (Fig. 2).

Whatever the form of presentation, dementia could occur abruptly even though its evolution was insidious. Relatives could adjust to a slow decline until some sort of crisis forced them to realize the truth. As the disorder progressed, changes in emotional control and social awareness were also noted. Capacities for decision making, concentration and comprehension could also be impaired. Thinking became slow with mental fatigue. The content of thought turned out to be impoverished along with an inability to produce new ideas, and a tendency to follow set topics and memories from the past. Abilities to argue and reason

logically were impaired. Likewise, abilities to keep in mind various aspects of a situation simultaneously were also affected. Intellectual flexibility was lost leading to difficulty in shifting from one frame of reference to another. Abstract ideas presented especial difficulties and concepts tended to be interpreted in the most literal way. Judgement was impaired and patients could not be aware of their illness at all.

The average score on the MMSE scale was 18.6 ± 0.5 . The analysis on subscales showed the prevalence of memory, spatial orientation and verbal disorders. A significant number of patients (297 or 47.1 %) demonstrated slow progression after the onset of dementia.

Determined rates of AD prevalence indicated the underdiagnosis of this disease in the region. It should be noted that according to the HFA and GBD data, the prevalence of AD in neighboring countries was much higher [5]. Thus, in Romania, 2.56 % of the population suffered from dementia (whereas at least 60.00 % were represented by AD), in Turkey – 1.80 %. In Moldova, the number of patients with AD was estimated at 20,777 cases in 2021, with a significant increase in the number of cases in recent years [5]. We could assume that the levels of prevalence and incidence in the Odessa region would be comparable with these data, but we saw significant differences in practice.

Assessing the national population, we can note a small number of patients in the older age group (3.3 %) and a predominance of women (59.4 %). This fact can be explained by the rather low life expectancy of Ukrainians and the view that women live longer than men on average of 15 years.

Discussion

Assessment of the AD prevalence in Ukraine is quite difficult. Often, people around take this disease as normal age-related changes and patients never consult physicians. Unfortunately, the final diagnosis in such condition is frequently made only posthumously on the basis of a histopathological analysis of brain tissue.

The rate of AD-related deaths in the adult Ukrainian population is 0.3–0.5 per 100,000 people. Obviously, these rates are significantly underestimated. Thus, in the UK, AD caused 112 deaths per 100,000 people, in the USA – 82, in France – 76, and in Germany – 51 [4,5]. In countries bordering the Odessa region (Romania and Moldova), the mortality rate from AD was estimated at 40–60 cases per 100,000 population [5].

According to the National Statistics, the percentage of deaths from the nervous system dysfunctions in Ukraine is decreasing [20] but the mortality from AD shows an upward trend. Most likely, there is a possibility of an inaccurate calculation methodology here, since quite a few causes of death, such as AD, are included in official statistics. Ukraine ranks the 136th place (between Botswana and Cameroon) in the global rating of AD-related deaths.

On the one hand, our study has shown that the prevalence of AD in the Odessa region exceeded 4.5 cases per 100,000 population. On the other hand, this level has indicated underdiagnosis. Theoretically, any physician facing a patient with cognitive impairment should conduct a clinical neurological examination, supplemented by a neuropsychological study, blood tests for specific neurodestruction marker proteins, neuroimaging and other clinical

and instrumental examinations, which, according to national experts, are available in Ukraine. In practice, a significant part of patients diagnosed with AD does not undergo a full examination, and the diagnosis is made largely empirically.

The unavailability of high-resolution neuroimaging and CSF examination for highly specific proteins (tau and beta-amyloid) did not allow us to assert that all cases registered as AD really corresponded to this diagnosis [9–11]. However, even the available data were sufficient to talk about the need to change the principles of registration and epidemiological analysis of the entire spectrum of diseases accompanied by moderate cognitive impairment and dementia.

The presence of memory impairments and other cognitive process disorders, such as language, visuospatial perception, and personality is central to dementing the diagnosis in elderly patients. The task of detecting symptoms is simplified to some extent in the advanced stages of dementia; the diagnosis of dementia is much more challenging for clinicians when the symptoms are far less obvious. Equally challenging is the clinical distinction between different subtypes of dementia that present in similar manners, such as frontotemporal dementia for which no drug treatment is currently available. Because of its slow and insidious onset, the early stages of AD can be confused with relatively mild memory impairments that are associated with normal ageing. The early symptomatic phase of AD, commonly referred to as a mild cognitive impairment (MCI), can be indistinguishable on bedside clinical examination from normal ageing, but the disease is more readily identified by means of neuropsychological testing with or without an aid of other diagnostic procedures, such as CT, MRI or PET scans [23,24].

A pattern of regional brain atrophy helps to distinguish common neurodegenerative causes of dementia. Disproportional hippocampal atrophy suggests AD rather than vascular dementia or dementia with Lewy bodies, but there is overlap. Brain atrophy rates on serial MRI are increased (3–4 times) in AD as compared to normal ageing. A repeat scan after a year might clarify the diagnosis, especially MCI to AD conversion. Medial temporal lobe atrophy on MRI also differentiates AD from healthy ageing [9].

PET has recently been incorporated into dementia workup, and imaging agents that specifically bind the peptide amyloid-beta or the protein tau have been studied to determine their clinical applicability. The main risk of PET imaging is exposure to radioactive imaging agents, such as flurodeoxyglucose used as a radiotracer (FDG-PET) with a half-life of about 110 min. It permits in-vivo assessment of brain metabolism and supports detection of frontotemporal dementia, particularly when clinical evaluation is uncertain and there is little change on structural imaging. It shows focal frontal or temporal hypometabolism, or both [24,25].

Functional imaging is clinically helpful in distinguishing dementia with Lewy bodies from other causes of dementia because dopamine depletion can be detected by dopamine transporter (DAT) scans. In moderate dementia, when dementia with Lewy bodies is suspected, a normal DAT scan reliably excludes dementia with Lewy bodies [9,23,24].

As can be seen, a clinician needs both clinical skills and basic understanding of the neuroscience for an effective

dementia assessment. Cognitive testing is useful not only to assist in diagnosing dementia, but also as an objective baseline for tracking changes over a period of time. Finally, cognitive test is also helpful in monitoring treatment response [1,2,5,25–30].

Conclusions

1. The prevalence of AD in the population of the Odesa region was 6.0 cases per 100,000 population at the end of 2021, which was an order of magnitude less than the global average.

2. The average score on the MMSE scale was 18.6 ± 0.5 . The analysis on subscales has shown the prevalence of memory, spatial orientation and verbal disorders.

3. The Ukrainian population is characterized by the small number of patients of the older age group (3.3 %) and the predominance of female patients (59.4 %).

Prospects for further research are related to the creation of a regional register of neurodegenerative diseases based on interdisciplinary integration.

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

Надійшла до редакції / Received: 22.12.2022
Після доопрацювання / Revised: 16.02.2023
Прийнято до друку / Accepted: 28.02.2023

Information about the authors:

Khubetova I. V., MD, PhD, Head of the Neurology Department, Regional Clinical Hospital, Odesa, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-2860-9622](https://orcid.org/0000-0002-2860-9622)

Voloshchuk D. A., MD, PhD, DSc, Associate Professor of the Department of Psychiatry and Narcology, Odesa National Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0001-9090-5724](https://orcid.org/0000-0001-9090-5724)

Kosenko K. A., MD, PhD, DSc, Head of the Department of Borderline Mental Disorders, Regional Center of Mental Health, Odesa, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0003-4356-487X](https://orcid.org/0000-0003-4356-487X)

Vorokhta Yu. M., MD, PhD, Head of the Medical Station of Military Unit A1620, Armed Forces of Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-8390-4261](https://orcid.org/0000-0002-8390-4261)

Відомості про авторів:

Хубетова І. В., канд. мед. наук, зав. неврологічного відділення, КНП «Одеська обласна клінічна лікарня» Одеської обласної ради», Україна.

Волощук Д. А., д-р мед. наук, доцент каф. психіатрії та наркології, Одеський національний медичний університет, Україна.

Косенко К. А., д-р мед. наук, зав. відділення граничних станів, КНП «Одеський обласний медичний центр психічного здоров'я» Одеської обласної ради, Україна.

Ворохта Ю. М., канд. мед. наук, начальник медичного пункту військової частини А1620, Збройні сили України.

References

- [1] Soria Lopez, J. A., González, H. M., & Léger, G. C. (2019). Alzheimer's disease. *Handbook of clinical neurology*, 167, 231-255. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804766-8.00013-3>
- [2] Hodson R. (2018). Alzheimer's disease. *Nature*, 559(7715), S1. <https://doi.org/10.1038/d41586-018-05717-6>
- [3] DeTure, M. A., & Dickson, D. W. (2019). The neuropathological diagnosis of Alzheimer's disease. *Molecular neurodegeneration*, 14(1), 32. <https://doi.org/10.1186/s13024-019-0333-5>
- [4] Eratne, D., Loi, S. M., Farrand, S., Kelso, W., Velakoulis, D., & Looi, J. C. (2018). Alzheimer's disease: clinical update on epidemiology, pathophysiology and diagnosis. *Australasian psychiatry*, 26(4), 347-357. <https://doi.org/10.1177/1039856218762308>
- [5] GBD 2019 Dementia Forecasting Collaborators (2022). Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet. Public health*, 7(2), e105-e125. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(21\)00249-8](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(21)00249-8)
- [6] Trejo-Lopez, J. A., Yachnis, A. T., & Prokop, S. (2022). Neuropathology of Alzheimer's Disease. *Neurotherapeutics*, 19(1), 173-185. <https://doi.org/10.1007/s13311-021-01146-y>
- [7] Carrillo, M. C., Dean, R. A., Nicolas, F., Miller, D. S., Berman, R., Khachaturian, Z., Bain, L. J., Schindler, R., Knopman, D., & Alzheimer's Association Research Roundtable (2013). Revisiting the framework of the National Institute on Aging-Alzheimer's Association diagnostic criteria. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, 9(5), 594-601. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2013.05.1762>
- [8] Faldu, K. G., & Shah, J. S. (2022). Alzheimer's disease: a scoping review of biomarker research and development for effective disease diagnosis. *Expert review of molecular diagnostics*, 22(7), 681-703. <https://doi.org/10.1080/14737159.2022.2104639>
- [9] Whitwell J. L. (2018). Alzheimer's disease neuroimaging. *Current opinion in neurology*, 31(4), 396-404. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000570>
- [10] Chen J. J. (2018). Cerebrovascular-Reactivity Mapping Using MRI: Considerations for Alzheimer's Disease. *Frontiers in aging neuroscience*, 10, 170. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00170>
- [11] Mohan, A., Roberto, A. J., Mohan, A., Lorenzo, A., Jones, K., Carney, M. J., Liogier-Weyback, L., Hwang, S., & Lapidus, K. A. (2016). The Significance of the Default Mode Network (DMN) in Neurological and Neuropsychiatric Disorders: A Review. *The Yale journal of biology and medicine*, 89(1), 49-57.
- [12] McMillan, C. T., Avants, B., Irwin, D. J., Toledo, J. B., Wolk, D. A., Van Deerlin, V. M., Shaw, L. M., Trojanowski, J. Q., & Grossman, M. (2013). Can MRI screen for CSF biomarkers in neurodegenerative disease?. *Neurology*, 80(2), 132-138. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31827b9147>
- [13] Bozzali, M., Serra, L., & Cercignani, M. (2016). Quantitative MRI to understand Alzheimer's disease pathophysiology. *Current opinion in neurology*, 29(4), 437-444. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000345>
- [14] Karikari, T. K., Pascoal, T. A., Ashton, N. J., Janelidze, S., Benedet, A. L., Rodriguez, J. L., Chamoun, M., Savard, M., Kang, M. S., Theriault, J., Schöll, M., Massarweh, G., Soucy, J. P., Höglund, K., Brinkmalm, G., Mattsson, N., Palmqvist, S., Gauthier, S., Stomrud, E., Zetterberg, H., ... Blennow, K. (2020). Blood phosphorylated tau 181 as a biomarker for Alzheimer's disease: a diagnostic performance and prediction modelling study using data from four prospective cohorts. *The Lancet. Neurology*, 19(5), 422-433. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30071-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30071-5)
- [15] Wang, P. S., Wu, Y. T., Hung, C. I., Kwan, S. Y., Teng, S., & Soong, B. W. (2008). Early detection of periodic sharp wave complexes on EEG by independent component analysis in patients with Creutzfeldt-Jakob disease. *Journal of clinical neurophysiology*, 25(1), 25-31. <https://doi.org/10.1097/WNP.0b013e318163a7d5>
- [16] Blennow, K., & Zetterberg, H. (2018). Biomarkers for Alzheimer's disease: current status and prospects for the future. *Journal of internal medicine*, 284(6), 643-663. <https://doi.org/10.1111/joim.12816>
- [17] Lanoiselée, H. M., Nicolas, G., Wallon, D., Rovelet-Lecrux, A., Lacombe, M., Rousseau, S., Richard, A. C., Pasquier, F., Rollin-Sillaire, A., Martinaud, O., Quillard-Muraine, M., de la Sayette, V., Boutoleau-Bretonniere, C., Etchary-Bouyx, F., Chauviré, V., Sarazin, M., le Ber, I., Epelbaum, S., Jonveaux, T., Rouaud, O., ... collaborators of the CNR-MAJ project (2017). APP, PSEN1, and PSEN2 mutations in early-onset Alzheimer disease: A genetic screening study of familial and sporadic cases. *PLoS medicine*, 14(3), e1002270. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002270>
- [18] Piaceri, I., Nacmias, B., & Sorbi, S. (2013). Genetics of familial and sporadic Alzheimer's disease. *Frontiers in bioscience (Elite edition)*, 5(1), 167-177. <https://doi.org/10.2741/e605>
- [19] Cardoso, S., Barros, R., Marôco, J., de Mendonça, A., & Guerreiro, M. (2022). Different MMSE domains are associated to cognitive decline and education. *Applied neuropsychology. Adult*, 1-7. Advance online publication. <https://doi.org/10.1080/23279095.2022.2041018>
- [20] Babienko, V. V., Mokiienko, A. V., & Levkovska, V. Yu. (2022). *Biostatystyka* [Biostatistics]. Odesa, Pres-curier [in Ukrainian].
- [21] *Derzhavna sluzhba statystyky Ukrainy* [State Statistics Service of Ukraine]. Retrieved from: <http://www.ukrstat.gov.ua/>
- [22] Iha, A., & Mukhopadhyaya, K. (2021). *Alzheimer's Disease. Diagnosis and Treatment Guide*. Cham, Springer.
- [23] Ohba, M., Kobayashi, R., Kirii, K., Fujita, K., Kanezawa, C., Hayashi, H., Kawakatsu, S., Otani, K., Kanoto, M., & Suzuki, K. (2021). Compari-

- son of Alzheimer's disease patients and healthy controls in the easy Z-score imaging system with differential image reconstruction methods using SPECT/CT: verification using normal database of our institution. *Annals of nuclear medicine*, 35(3), 307-313. <https://doi.org/10.1007/s12149-020-01562-8>
- [24] Gao, F. (2021). Integrated Positron Emission Tomography/Magnetic Resonance Imaging in clinical diagnosis of Alzheimer's disease. *European journal of radiology*, 145, 110017. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2021.110017>
- [25] Mofrad, S. A., Lundervold, A. J., Vik, A., & Lundervold, A. S. (2021). Cognitive and MRI trajectories for prediction of Alzheimer's disease. *Scientific reports*, 11(1), 2122. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-78095-7>
- [26] Fernández Montenegro, J. M., Villarini, B., Angelopoulou, A., Kapetanios, E., Garcia-Rodriguez, J., & Argyriou, V. (2020). A Survey of Alzheimer's Disease Early Diagnosis Methods for Cognitive Assessment. *Sensors (Basel, Switzerland)*, 20(24), 7292. <https://doi.org/10.3390/s20247292>
- [27] De Roeck, E. E., De Deyn, P. P., Dierckx, E., & Engelborghs, S. (2019). Brief cognitive screening instruments for early detection of Alzheimer's disease: a systematic review. *Alzheimer's research & therapy*, 11(1), 21. <https://doi.org/10.1186/s13195-019-0474-3>
- [28] Davis, M., O'Connell, T., Johnson, S., Cline, S., Merikle, E., Martenyi, F., & Simpson, K. (2018). Estimating Alzheimer's Disease Progression Rates from Normal Cognition Through Mild Cognitive Impairment and Stages of Dementia. *Current Alzheimer research*, 15(8), 777-788. <https://doi.org/10.2174/1567205015666180119092427>
- [29] Ko, K., Yi, D., Byun, M. S., Lee, J. H., Jeon, S. Y., Kim, W. J., Byeon, G., Sung, K., Han, D., Lee, Y., Joung, H., Jung, G., Lee, J. Y., Kim, H., Kim, Y. K., Kang, K. M., Sohn, C. H., Lee, D. Y., & KBASE research group (2022). Cognitive reserve proxies, Alzheimer pathologies, and cognition. *Neurobiology of aging*, 110, 88-95. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2021.10.005>
- [30] Gerstenecker, A., Martin, R. C., Hebert, K., Triebel, K., & Marson, D. C. (2022). Cognitive Correlates of Impaired Testamentary Capacity in Alzheimer's Dementia. *Archives of clinical neuropsychology*, 37(6), 1148-1157. <https://doi.org/10.1093/arclin/acac034>

The state of the cytokine profile in pregnant women with non-alcoholic fatty liver disease at the stage of non-alcoholic steatohepatitis with varying degrees of comorbid obesity under the influence of the developed complex therapy program

L. V. Bahniy^{ID} *A,B,C,D, S. M. Heriak^{ID} E,F, N. I. Bahniy^{ID} D,E

Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine

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

Key words:

non-alcoholic steatohepatitis, cytokine profile, obesity, pregnancy complications, vitamin E, ursodeoxycholic acid.

Zaporozhye medical journal
2023; 25 (2), 136-141

*E-mail:
bahniy@tdmu.edu.ua

The aim of the study: to evaluate the cytokine profile state in pregnant women with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) at the stage of non-alcoholic steatohepatitis (NASH) with varying degrees of obesity under the influence of the developed complex therapy program.

Material and methods. We examined 197 pregnant women with NAFLD at the stage of NASH in combination with obesity. The main group I consisted of 98 pregnant women with NAFLD at the stage of NASH with varying degrees of obesity, who were divided into 3 subgroups depending on body mass index (BMI). Among them, 26 pregnant women with BMI of 25.0–29.9 kg/m² were included in IA group, 48 pregnant women with BMI of 30.0–34.9 kg/m² were included in IB group, and 24 pregnant women with BMI of 35.0–39.9 kg/m² – in IC group. All pregnant women in the main group were prescribed complex therapy including vitamin E at a dose of 400 IU/day, ursodeoxycholic acid (UDCA) at a dose of 15 mg/kg/day, and L-carnitine at a dose of 3 g per day. The comparison group consisted of 69 women with NAFLD at the stage of NASH and abdominal obesity, who corresponded to subgroups of the main group (IIA – 23 patients, IIB – 25 women, IIC – 21 pregnant women) and received basic therapy. The control group consisted of 30 healthy women. To evaluate the cytokine profile, levels of IL-1 β , IL-6, IL-10 and TNF- α were determined by ELISPOT.

Results. Analysis of the cytokine profile in women with NASH and obesity showed the presence of systemic inflammation links in the examined groups, which was manifested by increased levels of pro-inflammatory and decreased levels of anti-inflammatory interleukins in blood serum of pregnant women. A prescription of the complex treatment contributed to a decreased activity of the inflammatory response, which was manifested by an improvement in the levels of cytokine profile indicators.

Conclusions. NASH during pregnancy is accompanied by significant changes in the cytokine profile. The prescription of complex therapy in the form of vitamin E, UDCA and L-carnitine is effective in the treatment of pregnant women with NAFLD at the stage of NASH due to cumulative and potentiating effects, reducing manifestations of systemic inflammation by normalizing the level of cytokines.

Ключові слова:

неалкогольний стеатогепатит, цитокіновий профіль, ожиріння, ускладнення вагітності, вітамін Е, урсодезоксихолева кислота.

Запорізький медичний журнал.
2023. Т. 25, № 2(137).
С. 136-141

Стан цитокінового профілю у вагітних із неалкогольною жировою хворобою печінки на стадії неалкогольного стеатогепатиту на тлі ожиріння різних ступенів під впливом розробленої програми комплексної терапії

Л. В. Багній, С. М. Геряк, Н. І. Багній

Мета роботи – оцінити стан цитокінового профілю у вагітних із неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП) на стадії неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) на тлі ожиріння різних ступенів під впливом розробленої програми комплексної терапії.

Матеріали та методи. Обстежили 197 вагітних із неалкогольною жировою хворобою печінки на стадії неалкогольного стеатогепатиту в поєднанні з ожирінням. Основна (I) група – 98 вагітних із НАЖХП на стадії НАСГ на тлі ожиріння різних ступенів, яких поділили на 3 підгрупи залежно від індексу маси тіла (ІМТ). Так, до ІА підгрупи залучили 26 вагітних з ІМТ 25,0–29,9 кг/м², ІВ – 48 жінок з ІМТ 30,0–34,9 кг/м², ІС – 24 обстежених з ІМТ 35,0–39,9 кг/м². Усім вагітним основної групи призначили комплексну терапію: вітамін Е у дозі 400 МО/добу, урсодезоксихолеву кислоту в дозі 15 мг/кг/добу, L-карнітин у дозі 3 г на добу. Групу порівняння склали 69 жінок із НАЖХП на стадії НАСГ та абдомінальним ожирінням, яких за ІМТ поділили на аналогічні підгрупи (IIA – 23 пацієнтки, IIB – 25 обстежених, IIC – 21 вагітна) й отримували базисну терапію. В контрольну групу залучили 30 практично здорових жінок. Для оцінювання цитокінового профілю за допомогою ELISPOT визначали рівень IL-1 β , IL-6, IL-10 та TNF- α .

Результати. Аналіз цитокінового профілю в жінок із НАСГ та ожирінням показав наявність ланок системного запалення в групах обстеження. Це виявляли за підвищенням рівня прозапальних і зниженням протизапальних інтерлейкінів у сироватці крові вагітних. Призначення комплексного лікування сприяло зниженню активності запальної відповіді; це підтверджено покращенням показників цитокінової ланки.

Висновки. НАСГ під час вагітності супроводжується суттєвими змінами цитокінового профілю. Призначення комплексної терапії: вітаміну Е, урсодезоксихолевої кислоти та L-карнітину – є ефективним у лікуванні вагітних із неалкогольною жировою хворобою печінки на стадії неалкогольного стеатогепатиту завдяки кумулювальному та потенціувальному ефектам, зменшує прояви системного запалення шляхом нормалізації рівня цитокінів.

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is one of the most common diseases of the hepatobiliary system and represents a wide spectrum of pathological conditions from simple steatosis with accumulation of lipids in the liver parenchyma with a fat liver content starting at 5 % to non-alcoholic steatohepatitis (NASH), characterized by chronic inflammation and fibrosis, progressing to cirrhosis and hepatocellular carcinoma [1,4,6]. According to the EASL-EASD-EASO recommendations, the frequency of NAFLD among the adult population ranges from 17 % to 46 % [1]. In Ukraine, according to the STEPS study (2019), this disease is found in women of reproductive age in 24.8 % of the population, which corresponds to the prevalence of such diseases as obesity, metabolic syndrome, hypertension, the presence of which significantly complicates the course of pregnancy and increases the risk of developing obstetric and perinatal complications [2]. Individual scientists have proven the relationship of pathogenetic mechanisms in the development and progression of NAFLD at the stage of NASH during pregnancy with obesity, since the presence of lipid metabolism disorders increases the inflammatory reaction in the body and significantly complicates the course of gestation at the stages of steatosis and steatohepatitis [3–5,8].

A defining aspect in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis is systemic inflammation [6,9]. An overload of toxic lipids, mainly free fatty acids, causes oxidative stress and induces specific signals that cause hepatocyte apoptosis as the predominant mechanism of cell death in NASH, correlating with the degree of liver inflammation and fibrosis [6,7,10]. Systemic inflammation is also an important pathogenetic trigger of endothelial dysfunction, which is associated with the activation of IL-6 and TNF- α cytokines in obese patients [13,15]. A large amount of placental TNF- α is released during pregnancy into the maternal bloodstream (94 %) and less into the fetal bloodstream (6 %) [11,15,21]. There is a positive correlation between the level of TNF- α and placental dysfunction, depending on its severity [21]. Research conducted by Lao (2020) confirmed the effect of TNF- α on the coagulant system, which can cause the development of DIC, the occurrence of microthrombosis with the subsequent development of retroplacental hematomas, hemangiomas, and placental abruption. IL-1 induces the synthesis of cytokines IL-6, TNF- α , acute phase proteins in the liver, insulin, and also promotes the production of progesterone and estrogens by placental cells [10].

One of the methods to correct the pathogenetic links of NAFLD is the use of antioxidant therapy, polyunsaturated fatty acids, which reduce hepatic steatosis, manifestations of lobular inflammation and hepatocellular ballooning [13]. A complex use of vitamin E, ursodeoxycholic acid (UDCA) and L-carnitine deserves special attention, since potentiates the anti-steatosis effect and improves the course of pregnancy [16,18,20,28,29]. Patients with NASH have hyperglycemia, an excess of intrahepatic iron, that contribute to and increase lipid peroxidation [20]. Lipid-soluble vitamin E (α -tocopherol) is a powerful free radical scavenging agent which interrupts the processes of polyunsaturated fatty acid peroxidation [16,17,21,29]. On the other hand, UDCA has numerous hepatoprotective properties, including replacement of toxic bile acids, stabilization of cell membranes, and immunomodulatory effects [16,18,19]. UDCA inhibits

apoptosis of hepatocytes, can modulate the mitochondrial membrane potential [22]. The administration of L-carnitine can positively affect the β -oxidation of fatty acids in mitochondria, thus promoting lipid metabolism by increasing the absorption of fatty acids and reducing the accumulation of lipids in hepatocytes [28]. Studies conducted by Jean-Francois Dufour (2006, 2011, 2022) have confirmed a low level of vitamin E, which is well known as a lipophilic antioxidant, in the blood serum of patients with NAFLD and obesity [16,17,29]. At the same time, Vlad Ratziu (2022) points to the immunomodulatory functions and direct anti-apoptotic properties of UDCA that block the progression of NAFLD/NASH by reducing serum levels of TNF- α and restoring the defective activity of natural killer cells, thus suppressing fibrosis in patients with NASH [18]. The above data became the basis for the possibility of correcting liver steatosis in pregnant women with NASH by improving the processes of lipotoxicity, endothelial dysfunction and systemic inflammation to prevent the development of clinically significant obstetric and perinatal complications.

Aim

The aim of the study was to evaluate the cytokine profile state in pregnant women with NAFLD at the stage of NASH with varying degrees of obesity under the influence of the developed complex therapy program.

Material and methods

In the study, we examined 197 pregnant women with NAFLD at the stage of NASH in combination with obesity, who were brought to Ternopil Regional Clinical Perinatal Center "Mother and Child" to undergo inpatient treatment and formed the main and control groups. The main group I – 98 pregnant women with NAFLD at the stage of NASH with varying degrees of obesity were divided into 3 subgroups depending on body mass index (BMI). Among them, 26 pregnant women with BMI of 25.0–29.9 kg/m² were included in IA group, 48 pregnant women with BMI of 30.0–34.9 kg/m² were included in IB group, and 24 pregnant women with BMI of 35.0–39.9 kg/m² comprised IC group. All pregnant women were prescribed complex therapy including vitamin E at a dose of 400 IU/day, ursodeoxycholic acid at a dose of 15 mg/kg/day and L-carnitine at a dose of 3 g per day in a continuous mode in accordance with the pharmacodynamic properties of the drugs used when the diagnosis of NASH was confirmed. The comparison group was made up of women with NAFLD at the stage of NASH and abdominal obesity, representative of the pregnancy course and age, who corresponded to the subgroups of the main group (IIA – 23 patients, IIB – 25 women, IIC – 21 pregnant women) and received a basic therapy. The basic therapy of pregnant women with NASH was performed in accordance with the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 826 dated November 6, 2014 "Non-alcoholic steatohepatitis" and the 2016 EASL-EASO practical recommendations [2]. Accordingly, such treatment included taking α -tocopherol acetate in a daily dose of 200–400 mg (25–36 drops), Omega-3 in the form of 300 mg eicosapentaenoic acid, 200 mg docosahexaenoic acid, 498 mg other fatty acids, 2 mg D- α -Tocopherol (1 capsule) twice a day within 15 minutes

Table 1. Age distribution of pregnant women in all clinical groups

Clinical groups	Age range	Median age (M ± m)
Main group (n = 98)	21–37	27.2 ± 2.5
Comparison group (n = 69)	19–38	28.4 ± 3.4
Control group (n = 30)	18–39	25.1 ± 2.3

Differences between the median age are not significant ($P > 0.07$).

Table 2. NASH-FibroTest indicators in pregnant women with NAFLD at the stage of NASH depending on the degree of obesity (M ± m)

Parameter, units of measurement	Control group (n = 30)	NASH (n = 167)		
		Overweight IA + IIA group (n = 49)	Class I obesity IB + IIB group (n = 73)	Class II obesity IC + IIC group (n = 45)
Steato-test, cu.	0.17 ± 0.01	0.52 ± 0.01*	0.64 ± 0.01***	0.72 ± 0.01****
Ash-test, cu.	0.05 ± 0.01	0.07 ± 0.01	0.12 ± 0.01	0.13 ± 0.01
NASH-test, cu.	0.17 ± 0.01	0.50 ± 0.01*	0.69 ± 0.01***	0.77 ± 0.01****

cu.: conditional unit. *: the difference is significant in comparison with the parameter of the control group ($P < 0.05$); **: the difference is significant in comparison with the parameter of IA + IIA subgroups ($P < 0.05$); ***: the difference is significant in comparison with the parameter of IB + IIB subgroups ($P < 0.05$).

before a meal. The control group consisted of 30 practically healthy women with a mean BMI of 23.53 ± 0.38 kg/m².

The study was conducted in the period from 2019 to 2021 on the basis of the Communal Institution of the Ternopil Regional Council "Ternopil Regional Clinical Perinatal Center "Mother and Child", Ukraine. The Ethic Committee of the Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine approved the study on 29 October 2019, protocol of the session No. 14. The study was conducted in accordance with the ethical standards of the 1975 Helsinki Declaration, 2008(5) revision, as well as the national law. In all cases, informed consent was obtained from patients.

The diagnosis of NASH and obesity was established in accordance with the 2013 global practical recommendations of the World Gastroenterology Organization (WGO) global guidelines on obesity, standardized protocols for the diagnosis and treatment of digestive system diseases based on the order of the Ministry of Health of Ukraine No. 826 dated November 6, 2014, the unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) medical care "Non-alcoholic steatohepatitis, ICD-10", on the grounds of anamnesis data, clinical, instrumental examinations and biochemical markers by standard methods following the EASL-EASD-EASO Clinical practice guidelines for the management of NAFLD [1,2].

Pregnant women involved in the study did not have a history of alcohol abuse, they did not have serum markers of viral hepatitis B or C, autoimmune or hereditary liver diseases. BMI was determined by the Quetelet index:

$$\text{BMI} = \text{weight (kg)} / \text{height}^2 \text{ (m)}$$

BMI results were evaluated according to the WHO classification: 18.5–24.9 kg/m² – normal body weight; 25.0–29.9 kg/m² – excess body weight; 30.0–34.9 kg/m² – class I obesity; 35.0–39.9 kg/m² – class II obesity; 40 and more kg/m² – class III obesity.

Table 1 shows the age distribution of pregnant women in all groups. The given values indicate the age homogeneity of women in all groups ($P > 0.07$).

The criteria for inclusion in the study were: the presence of a desired singleton pregnancy without abnormalities of fetal development, the absence of severe extragenital pathology in the stage of decompensation, the absence

of abnormalities of uterine development, the presence of excess body weight or obesity, voluntarily provided written informed consent for additional examinations, namely the NashTest, elastography and steatometry of the liver, as well as adherence to the recommended treatment regimen.

Exclusion criteria comprised viral hepatitis B, C, D, autoimmune hepatitis, toxic liver damage, genetic liver pathology, liver cirrhosis, the presence of extragenital pathology in the stage of decompensation, type 1 and 2 diabetes mellitus, congenital anomalies of the uterus, multiple pregnancy.

After an explanatory interview, all patients signed an informed consent to participate in the study.

To assess the presence and severity of steatosis, liver elastography with steatometry (IU22×MATRIX ultrasound (US) diagnostic system, Phillips Ultrasound, USA) and NASH-FibroTest non-invasive diagnostic test (BioPredictive laboratory, France) were performed, and a comprehensive assessment of morphological changes in hepatocytes was determined. Blood was taken in the morning on an empty stomach from the elbow vein to determine the following indicators: alpha2 macroglobulin, haptoglobin, apolipoprotein A1, total bilirubin, gamma-glutamyltransferase, ALAT, ASAT, glucose level, total cholesterol, triglycerides taking into account BMI and the age of a woman. The test results were graphically evaluated on 3 scales: the presence of fatty hepatosis (SteatoTest scale) and alcoholic or non-alcoholic steatohepatitis (AshTest and NashTest scales).

To evaluate the cytokine profile, levels of IL-1β, IL-6, IL-10, and TNF-α were determined by enzyme-linked immunosorbent assays (ELISPOT), BD Biosciences (USA). Examination of pregnant women for the cytokine profile evaluation was carried out before the start of treatment and no earlier than 1.5 months after receiving the therapy.

For statistical data analysis, the license program "IBM SPSS Statistics" was used for Windows software version 21.0. Quantitative indicators were given as arithmetic mean and standard error of the mean (M ± m). The paired Student's t-test and the one-way ANOVA were used to compare mean indicators in all subgroups, and the non-parametric Mann-Whitney test was used in case of non-normal distribution. Adjusted odds ratios (OR) and 95 % confidence intervals (CI) were calculated. Differences between the values were considered significant at a value of $P < 0.05$.

Results

According to the blood test results in pregnant women with NAFLD and obesity it was found that patients of all groups had a significant grade of steatosis (Table 2) based on the integral Steato-test, Ash and NASH tests. On the basis of the Ash-test results, we concluded that steatosis in pregnant women was exclusively of non-alcoholic etiology. According to the Steato-test results, the highest rate was observed in women of IC and IIC subgroups, which was 1.38 and 1.2 times higher than the results of the examined pregnant women of IA + IIA as well as IB + IIB subgroups ($P < 0.05$). Similar results were obtained after the NASH-test: the rate in pregnant women with NASH and II degree obesity exceeded that among women of IA + IIA subgroups by 1.54 times and among patients of IB + IIB subgroups by 1.11 times ($P < 0.05$), significantly indicating a direct relationship with an increase in BMI.

Determination of the liver steatosis grade in pregnant women based on the results of US steatometry was performed according to the scale of US wave attenuation proposed by M. Sasso et al. and the NAS (NAFLD activity score) validated by the morphological scale of fatty infiltration: S0 – no signs of steatosis were detected (less than 5 % of hepatocytes with fatty infiltration): from 1.0 dB/cm to 2.19 dB/cm; S1 – the minimum grade of steatosis (the proportion of hepatocytes with fatty infiltration was 6–33 %): from 2.20 dB/cm to 2.29 dB/cm; S2 – moderate steatosis (the proportion of hepatocytes with fatty infiltration was 34–66 %): from 2.30 dB/cm to 2.90 dB/cm; S3 – pronounced steatosis (the proportion of hepatocytes with fatty infiltration was >66 %): >2.90 dB/cm [23].

No grade of steatosis (S0) was detected at liver elastography with steatometry among the examined women of IB + IIB and IC + IIC groups. S1 grade of steatosis was recorded 3.6 times and 5.5 times more often among pregnant women of IA + IIA group compared to indicators of IB + IIB and IC + IIC groups of pregnant women, respectively, ($P < 0.05$). The frequency of S2 in pregnant women with NASH and class I obesity was observed 14 times higher than that in the group of patients with NASH and overweight, and 3.2 times higher in comparison with IC + IIC group of pregnant women ($P < 0.05$). S3 grade of steatosis was found in 71.1 % of women in IC + IIC group, which significantly, 3 times ($P < 0.05$), exceeded the rate of pregnant women in IB + IIB group. Therefore, in pregnant women with NASH, the steatosis grade increased with the higher degree of obesity, producing unfavorable conditions for the pregnancy course and childbirth in the future.

Analyses of the cytokine profile in women with NASH and varying degrees of obesity showed the presence of systemic inflammation links in the examined groups, which was manifested by an increase in the level of pro-inflammatory (IL-1 β , IL-6, TNF- α) and a decrease in anti-inflammatory (IL-10) interleukins in blood serum of pregnant women, thus helping conclude about the negative effect of NASH during pregnancy on the regulation of the systemic immune response.

According to our findings (Tables 4, 5, 6), a significant increase in the levels of IL-1 β , IL-6, and TNF- α ($P < 0.001$) was found in all groups of pregnant women with NASH, which were positively correlated with BMI. So, before starting the treatment, the level of IL-1 β in IA group was significantly higher by 1.42 times, in IB group – by 2.63 times, and in IC group – by 4.12 times ($P < 0.001$) compared to the control one. During pregnancy, the level of IL-6, in contrast to the control group, was also higher in all groups of examined women. Therefore, in IA group, the found significant difference was higher by 1.52 times, in IB group – by 2.62 times, in IC group – by 3.29 times ($P < 0.001$).

Evaluating the cytokine system in pregnant women of all groups, a statistically significant decrease in the level of IL-10 was found in comparison with the control group of women: in IA group – by 1.53 times, in IB group – by 1.93 times, in IC group – by 2.35 times ($P < 0.001$).

The concentration of TNF- α showed similar results, as in women of the three main examined groups it was 1.68, 2.88 and 3.58 times higher, respectively, than that of the control group ($P < 0.001$).

The complex treatment prescription in the form of vitamin E, UDCA and L-carnitine contributed to a decrease in

Table 3. The severity of hepatic steatosis in pregnant women with NASH depending on the degree of obesity

Grade of steatosis	NASH (167)					
	Overweight IA + IIB group (n = 49)		Class I obesity IB + IIB group (n = 73)		Class II obesity IC + IIC group (n = 45)	
	n	%	n	%	n	%
S0	12	24.4	0	0	0	0
S1	35	71.5	14	19.1	5	11.1
S2	2	4.1	42	57.6	8	17.8
S3	0	0	17	23.3	32	71.1

Table 4. The state of cytokine profile indicators in overweight pregnant women with NASH before and after the complex drug therapy (M \pm m)

Parameter, units of measurement	Control group (n = 30)	NASH + Overweight			
		IA (n = 26)		IIA (n = 23)	
		Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
IL-1 β , pg/ml	2.42 \pm 0.09	3.45 \pm 0.11*	2.96 \pm 0.08**	3.44 \pm 0.12*	3.17 \pm 0.09*
IL-6, pg/ml	3.27 \pm 0.16	4.98 \pm 0.29*	3.51 \pm 0.15***	4.97 \pm 0.27*	4.43 \pm 0.18*
IL-10, pg/ml	9.69 \pm 0.21	8.71 \pm 0.44*	9.83 \pm 0.32***	8.68 \pm 0.41*	8.96 \pm 0.28
TNF- α , pg/ml	4.51 \pm 0.28	7.59 \pm 0.39*	5.12 \pm 0.23***	7.58 \pm 0.37*	7.17 \pm 0.37*

*: significance of differences between parameters in relation to the control group ($P < 0.001$); **: significance of differences between parameters in relation to baseline ones (before treatment) ($P < 0.001$); *: significance of differences between parameters in relation to those of the comparison group (after treatment).

Table 5. The state of cytokine profile indicators in pregnant women with NASH and class I obesity before and after the complex drug therapy (M \pm m)

Parameter, units of measurement	Control group (n = 30)	NASH + Class I obesity			
		IB (n = 48)		IIB (n = 25)	
		Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
IL-1 β , pg/ml	2.42 \pm 0.09	6.38 \pm 0.16*	3.35 \pm 0.12***	6.37 \pm 0.12*	5.88 \pm 0.14*
IL-6, pg/ml	3.27 \pm 0.16	8.57 \pm 0.38*	4.56 \pm 0.18***	8.58 \pm 0.39*	8.03 \pm 0.21*
IL-10, pg/ml	9.69 \pm 0.21	7.46 \pm 0.37*	8.91 \pm 0.24***	7.45 \pm 0.36*	7.61 \pm 0.33*
TNF- α , pg/ml	4.51 \pm 0.28	13.03 \pm 0.36*	8.14 \pm 0.19***	13.05 \pm 0.34*	11.29 \pm 0.43*

*: significance of differences between parameters in relation to the control group ($P < 0.001$); **: significance of differences between parameters in relation to baseline ones (before treatment) ($P < 0.001$); *: significance of differences between parameters in relation to those of the comparison group (after treatment).

Table 6. The state of cytokine profile indicators in pregnant women with NASH against the background of obesity II degree before and after complex drug therapy (M \pm m)

Parameter, units of measurement	Control group (n = 30)	NASH + Class II obesity			
		IC (n = 24)		IIC (n = 21)	
		Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
IL-1 β , pg/ml	2.42 \pm 0.09	9.99 \pm 0.53*	3.71 \pm 0.15***	9.98 \pm 0.51*	8.63 \pm 0.37**
IL-6, pg/ml	3.27 \pm 0.16	10.77 \pm 0.48*	5.13 \pm 0.26***	10.79 \pm 0.45*	9.45 \pm 0.37**
IL-10, pg/ml	9.69 \pm 0.21	5.38 \pm 0.49*	8.22 \pm 0.36***	5.38 \pm 0.44*	6.12 \pm 0.28*
TNF- α , pg/ml	4.51 \pm 0.28	16.17 \pm 0.42*	10.54 \pm 0.27***	16.18 \pm 0.39*	14.73 \pm 0.39*

*: significance of differences between parameters in relation to the control group ($P < 0.001$); **: significance of differences between parameters in relation to baseline ones (before treatment) ($P < 0.001$); *: significance of differences between parameters in relation to those of the comparison group (after treatment).

the inflammatory response activity, which was manifested by an improvement in the levels of cytokine indicators. Hence, the level of IL-1 β in group IA was not significantly different from the control until the end of pregnancy and decreased by 1.16 times, in group IB – by 1.90 times, in group IC – by 2.69 times ($P < 0.001$). With additional complex therapy, the level of IL-6 was decreased by 1.41 times in group IA being not significantly higher than in healthy pregnant women, in group IB – by 1.87 times, while IL-6 level was 2.09 times

decreased only in group IC and did not reach the control indicators ($P < 0.001$).

After the course of treatment, the serum level of IL-10 was increased by 1.12 times in patients of IA group, by 1.19 times – in IB group, by 1.52 times – in IC group ($P < 0.001$).

Similarly, TNF- α levels in all main groups were decreased by 1.48, 1.60, and 1.53 times, respectively, compared to the baseline levels ($P < 0.001$).

Evaluating the given results, we could regard the prescribed complex treatment with vitamin E, UDCA and L-carnitine as effective in reducing the levels of both pro-(IL-1 β , IL-6, TNF- α) and anti-inflammatory cytokines (IL-10), suppressing signs of the systemic inflammation.

Discussion

NAFLD is the most common cause of liver disease worldwide and it is the hepatic manifestation of metabolic syndrome, which is often accompanied by obesity, dyslipidemia, systemic inflammation, and endothelial dysfunction. Of particular concern are reports of an increase in the number of NAFLD cases in the stage of non-alcoholic steatohepatitis with excess body weight and obesity in adolescence, which contributes to the development of end-stage liver disease much earlier in adulthood than classical suggestions describe. Compounding the problem is the fact that most adults worldwide are overweight or obese, but women of reproductive age are leading the trend, gaining weight faster than men and older women [24,25].

Our analysis of the cytokine profile indicators in pregnant women with NAFLD at the stage of NASH with varying degrees of obesity has shown the significant increase in the levels of pro-inflammatory (IL-1 β , IL-6, TNF- α) and the decrease in anti-inflammatory (IL-10) interleukins, which were correlated with the increase in BMI, and could serve as a trigger for the development of obstetric and perinatal complications.

Dyslipidemia and endothelial dysfunction are not only associated risk factors for NASH, but also the main pathogenetic links that trigger mechanisms of systemic inflammation associated with obesity during pregnancy. Scientific research by Lee (2016) and Qian et al. (2022) indicate that an obesity-induced increase in the concentration of pro-inflammatory cytokines serves as the basis for the development of preeclampsia, premature rupture of the amniotic membrane and postpartum bleeding [9,26]. Dyah et al. (2021) highlights a direct correlation between increased interleukin levels and high frequency of placental dysfunction with a violation of the utero-placental and placental-fetal circulation, which is directly proportional to an increase in BMI in pregnant women [25].

Our study has shown a direct relationship between NASH and manifestations of systemic inflammation detected during pregnancy, which ultimately led to a pathological course of pregnancy in the form of a high risk to develop preeclampsia, placental dysfunction, fetal growth retardation, premature rupture of the amniotic membranes compared to healthy pregnancies. The given results are comparable to scientific works by M. Sarkar (2020), V. Ratziu (2022), N. Li (2021) J. F. Dufour (2022), which confirm increased levels of IL-1 β , IL-6 and TNF- α and decreased levels of IL-10 with increasing BMI in NASH patients [12,18,27,28].

The elimination of these pathophysiological links is a key principle in the regression of liver steatosis and preventing the development of serious obstetric and perinatal pathology. The prescription of complex treatment including vitamin E, ursodeoxycholic acid and L-carnitine is appropriate in achieving anti-steatotic and hepatoprotective effects, improving metabolic processes in the liver and placental microcirculation [27]. Vitamin E inhibits lipid peroxidation processes due to immunomodulatory and radioprotective properties. On the other hand, mitochondrial dysfunction and apoptosis of hepatocytes are characteristic features of NASH associated with overweight [7,17,28]. UDCA has hepatoprotective properties and immunomodulating effects, and by virtue of that, suppresses these phenomena by modeling the mitochondrial membrane potential, as well as suppressing the expression of some HLA-1 histocompatibility antigens on the hepatocyte membrane, as a result of which a decrease in pro-inflammatory interleukins is observed [14,17,18,19,21]. L-carnitine inhibits the inflammatory reaction through the transfer of β -oxidized long-chain fatty acids into mitochondria and the removal of toxic substances in the process of fatty acid metabolism, contributing to the reduction of oxidative stress and systemic inflammatory response [27].

Thus, it is the combination of pathogenetically justified complex of UDCA, vitamin E and L-carnitine that helps to reduce the activation of systemic inflammation in pregnant women with NASH and may prevent the development of certain obstetric and perinatal complications.

Conclusions

1. Nonalcoholic fatty liver disease at the stage of non-alcoholic steatohepatitis during pregnancy is accompanied by significant changes in the cytokine profile, which is manifested by an increase in the levels of pro- (IL-1 β , IL-6, TNF- α) and anti-inflammatory interleukins (IL-10). An increase in the body mass index directly contributes to the increase in these indicators in pregnant women with nonalcoholic steatohepatitis.

2. The complex therapy prescription including vitamin E, ursodeoxycholic acid and L-carnitine is effective in the treatment of pregnant women with non-alcoholic fatty liver disease at the stage of non-alcoholic steatohepatitis due to cumulative and potentiating effects, reducing manifestations of systemic inflammation by normalizing the level of cytokines.

Prospects for further scientific research. The obtained data justify the need to examine long-term outcomes in pregnant women with NASH and varying degrees of obesity.

Funding

This work is a fragment of the comprehensive research works of Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine "Development and implementation of effective methods and means of diagnosis, treatment and prevention of disorders of reproductive health of women and perinatal protection of the fetus" (state registration number 0110U001941, 2010–2012) and "Comprehensive approach to symptom control, direct and distant prognosis in conditions of comorbid pathology in the clinic of internal diseases and the practice of a family doctor" (state registration number 0118U000361, 2018–2022).

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

Надійшла до редакції / Received: 05.12.2022
Після доопрацювання / Revised: 20.01.2023
Прийнято до друку / Accepted: 30.01.2023

Information about the authors:

Bahnii L. V., MD, Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology 2, Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-4224-0657](https://orcid.org/0000-0002-4224-0657)

Heriak S. M., MD, PhD, DSC, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology 2, Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-7894-1009](https://orcid.org/0000-0002-7894-1009)

Bahnii N. I., MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology 2, Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine.

ORCID ID: [0000-0003-1192-149X](https://orcid.org/0000-0003-1192-149X)

Відомості про авторів:

Багній Л. В., асистент каф. акушерства та гінекології № 2, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України.
Геряк С. М., д-р мед. наук, професор, зав. каф. акушерства та гінекології № 2, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України.

Багній Н. І., канд. мед. наук, доцент каф. акушерства та гінекології № 2, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України.

References

- EASL–EASD–Easo Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology*, 64(6), 1388-1402. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004>
- Cabinet of Ministers of Ukraine. (2018, July 26). *Pro zatverdzhennia ta vprovadzhennia medyko-tekhnologichnykh dokumentiv zi standartyzatsii medychnoi dopomohy pry khronichnykh neinfektsiinykh hepatyakh* [On approval and implementation of medical and technological documents standardizing medical care of chronic non-infectious hepatitis (No. 530-p)]. [in Ukrainian] <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/530-2018-%D1%80#top>
- Francque, S. M., Marchesini, G., Kautz, A., Walmsley, M., Dörner, R., Lazarus, J. V., Zelber-Sagi, S., Hallsworth, K., Busetto, L., Frühbeck, G., Dicker, D., Woodward, E., Korenjak, M., Willemse, J., Koek, G. H., Vinker, S., Ungan, M., Mendive, J. M., & Lionis, C. (2021). Non-alcoholic fatty liver disease: A patient guideline. *JHEP Reports*, 3(5), 100322. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2021.100322>
- Younossi, Z. M. (2018). Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: Implications for Liver Transplantation. *Liver Transplantation*, 24(2), 166-170. <https://doi.org/10.1002/lt.25003>
- Lefere, S., & Tacke, F. (2019). Macrophages in obesity and non-alcoholic fatty liver disease: Crosstalk with metabolism. *JHEP Reports*, 1(1), 30-43. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2019.02.004>
- Friedman, S. L., Neuschwander-Tetri, B. A., Rinella, M., & Sanyal, A. J. (2018). Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies. *Nature Medicine*, 24(7), 908-922. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0104-9>
- Konerman, M. A., Jones, J. C., & Harrison, S. A. (2018). Pharmacotherapy for Nash: Current and emerging. *Journal of Hepatology*, 68(2), 362-375. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.10.015>
- Dulai, P. S., Singh, S., Patel, J., Soni, M., Prokop, L. J., Younossi, Z., Sebastiani, G., Ekstedt, M., Hagstrom, H., Nasr, P., Stal, P., Wong, V. W.-S., Kechagias, S., Hultcrantz, R., & Loomba, R. (2017). Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic Fatty Liver Disease: Systematic review and meta-analysis. *Hepatology*, 65(5), 1557-1565. <https://doi.org/10.1002/hep.29085>
- Lee, Y. W., & Yarrington, C. D. (2017). Obstetric outcomes in women with nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, 15(8), 387-392. <https://doi.org/10.1089/met.2017.0058>
- Lao, T. T. (2020). Implications of abnormal liver function in pregnancy and non-alcoholic fatty liver disease. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 68, 2-11. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2020.02.011>
- Azzaroli, F., Mazzella, G., Marchesini, G., Brodosi, L., & Petroni, M. L. (2020). Fatty liver in pregnancy: A narrative review of two distinct conditions. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, 14(2), 127-135. <https://doi.org/10.1080/17474124.2020.1715210>
- Sarkar, M., Grab, J., Dodge, J. L., Gunderson, E. P., Rubin, J., Irani, R. A., Cedars, M., & Terrault, N. (2020). Non-alcoholic fatty liver disease in pregnancy is associated with adverse maternal and perinatal outcomes. *Journal of Hepatology*, 73(3), 516-522. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.03.049>
- Duan, Y., Pan, X., Luo, J., Xiao, X., Li, J., Bestman, P. L., & Luo, M. (2022). Association of inflammatory cytokines with non-alcoholic fatty liver disease. *Frontiers in Immunology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.880298>
- Westbrook, R. H., Dusheiko, G., & Williamson, C. (2016). Pregnancy and liver disease. *Journal of Hepatology*, 64(4), 933-945. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.030>
- Chen, J., Zhou, H., Jin, H., & Liu, K. (2022). Role of inflammatory factors in mediating the effect of lipids on nonalcoholic fatty liver disease: A two-step, multivariable Mendelian randomization study. *Nutrients*, 14(20), 4434. <https://doi.org/10.3390/nu14204434>
- Dufour, J. F., Oneta, C. M., Gonvers, J. J., Bihl, F., Cerny, A., Cereda, J. M., Zala, J. F., Helbling, B., Steuerwald, M., & Zimmermann, A. (2006). Randomized placebo-controlled trial of Ursodeoxycholic acid with vitamin E in nonalcoholic steatohepatitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 4(12), 1537-1543. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2006.09.025>
- Haedrich, M., & Dufour, J. -F. (2011). UDCA for NASH: End of the story? *Journal of Hepatology*, 54(5), 856-858. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.10.009>
- Ratziu, V., Francque, S., & Sanyal, A. (2022). Breakthroughs in therapies for Nash and remaining challenges. *Journal of Hepatology*, 76(6), 1263-1278. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.04.002>
- Ratziu, V., de Ledinghen, V., Oberti, F., Mathurin, P., Wartelle-Bladou, C., Renou, C., Sogni, P., Maynard, M., Larrey, D., Serfaty, L., Bonnefont-Rousselot, D., Bastard, J. -P., Rivière, M., & Spénard, J. (2011). A randomized controlled trial of high-dose ursodesoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis. *Journal of Hepatology*, 54(5), 1011-1019. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.08.030>
- Geier, A., Rinella, M. E., Balp, M. -M., McKenna, S. J., Brass, C. A., Przybysz, R., Cai, J., Knight, A., Gavaghan, M., Howe, T., Rosen, D., & Ratziu, V. (2021). Real-world burden of nonalcoholic steatohepatitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 19(5), 1020-1029.e7. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.06.064>
- Oseini, A. M., & Sanyal, A. J. (2017). Therapies in non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *Liver International*, 37, 97-103. <https://doi.org/10.1111/liv.13302>
- Pierantonelli, I., & Svegliati-Baroni, G. (2019). Nonalcoholic fatty liver disease: Basic pathogenetic mechanisms in the progression from NAFLD to nash. *Transplantation*, 103(1). <https://doi.org/10.1097/tp.0000000000002480>
- Sasso, M., Miette, V., Sandrin, L., & Beaugrand, M. (2012). The controlled attenuation parameter (CAP): A novel tool for the non-invasive evaluation of steatosis using Fibroscan®. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, 36(1), 13-20. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2011.08.001>
- Goldstein, R. F., Abell, S. K., Ranasinha, S., Misso, M., Boyle, J. A., Black, M. H., Li, N., Hu, G., Corrado, F., Rode, L., Kim, Y. J., Haugen, M., Song, W. O., Kim, M. H., Bogaerts, A., Devlieger, R., Chung, J. H., & Teede, H. J. (2017). Association of gestational weight gain with maternal and infant outcomes. *JAMA*, 317(21), 2207. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.3635>
- Lim, A. W., Van Schalkwyk, M. C., Maani Hessari, N., & Petticrew, M. P. (2019). Pregnancy, fertility, breastfeeding, and alcohol consumption: An analysis of framing and completeness of information disseminated by alcohol industry-funded organizations. *Journal of Studies on Alcohol and Drugs*, 80(5), 524-533. <https://doi.org/10.15288/jsad.2019.80.524>
- Dyah, A., & Rahadina, R. (2021). Metabolic associated fatty liver disease and adverse maternal and fetal outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Clinical and Experimental Hepatology*, 7(3), 305-311. <https://doi.org/10.5114/ceh.2021.109228>
- Qian, Y., Zhang, Y., Fan, X., Yan, H., Li, X., Fan, Y., Song, Y., Ma, S., Hu, Z., Gao, X., & Yang, J. (2022). Nonalcoholic fatty liver disease and adverse pregnancy outcomes in women with normal prepregnant weight. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 108(2), 463-471. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac567>
- Li, N., & Zhao, H. (2021). Role of carnitine in non-alcoholic fatty liver disease and other related diseases: An update. *Frontiers in Medicine*, 8. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.689042>
- Dufour, J. -F., Anstee, Q. M., Bugianesi, E., Harrison, S., Loomba, R., Paradis, V., Tilg, H., Wong, V. W.-S., & Zelber-sagi, S. (2022). Current therapies and new developments in Nash. *Gut*, 71(10), 2123-2134. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-326874>

Association between calprotectin and volatile fatty acids in patients with inflammatory bowel diseases

Yu. M. Stepanov ^{ID}A,F, I. A. Klenina ^{ID}B,C,D,E, O. M. Tatarchuk ^{ID}B,C,D,E, M. V. Stoikeych ^{ID}B,E,
T. S. Tarasova ^{ID}B,C, N. S. Fedorova ^{ID}B,C, O. P. Petishko ^{ID}*C,D,E

SI "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro

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

Key words:

fecal calprotectin, volatile fatty acids, butyric acid, propionic acid, ulcerative colitis, Crohn's disease.

Zaporozhye
medical journal
2023; 25 (2), 142-146

*E-mail:
petishko_oksana@i.ua

Aim. To evaluate the content of calprotectin and volatile fatty acids (VFAs) in feces of patients with inflammatory bowel disease (IBD).

Materials and methods. 61 patients (33 men and 28 women) with IBD aged 20 to 66 years (the mean indicator was 41.80 ± 1.14 years) were examined. The patients were treated in the Department of Intestinal Diseases of SI "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine". All the patients were divided into two groups: Group I – 46 patients with ulcerative colitis (UC) and Group II – 15 patients with Crohn's disease (CD). The control group consisted of 10 practically healthy people (donors).

Calprotectin detection in fecal samples was carried out using a kit "Immundiagnostik", Germany. Fecal VFAs were analyzed using a hardware-software complex for medical research with a gas chromatograph Chromatek-Crystal 5000.

Results. A significant increase in the content of fecal calprotectin was found. Its amount depended on the disease nosology and was more expressed in patients with UC (3.5 times higher ($P < 0.05$) than that in patients with CD). The observed changes were accompanied by an increase in the content of propionic (C3) acid and a decrease in acetic (C2), butyric (C4) acids in coprofiltrates of the examined patients. The detected imbalance in the fecal content of VFAs in patients led to an increase in the amount of fatty acids, which was more pronounced in patients with CD. An association between calprotectin levels and fecal VFA content was identified. Thus, correlation analysis allowed to establish a relationship between calprotectin levels and propionic acid content in patients with IBD ($r = 0.370$; $P = 0.046$).

Conclusions. In the case of active bowel inflammation, there is the increase in the fecal content of calprotectin and the decrease in VFAs (acetic and butyric acids) in accordance with the degree of disease activity, which allows the use of these indicators to assess the efficacy of therapies.

Ключові слова:

фекальний кальпротектин, летючі жирні кислоти, масляна кислота, пропіонова кислота, неспецифічний виразковий коліт, хвороба Крона.

Запорізький
медичний журнал.
2023. Т. 25, № 2(137).
С. 142-146

Асоціація кальпротектину з летючими жирними кислотами у хворих із запальними захворюваннями кишечника

Ю. М. Степанов, І. А. Кленіна, О. М. Татарчук, М. В. Стойкевич, Т. С. Тарасова, Н. С. Федорова, О. П. Петішко

Мета роботи – оцінити вміст кальпротектину та летючих жирних кислот (ЛЖК) у калі хворих із запальними захворюваннями кишечника (ЗЖК).

Матеріали та методи. Обстежили 61 хворого на ЗЖК, які перебували на лікуванні в відділенні захворювань кишечника ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України». Серед пацієнтів 33 (54,1 %) чоловіки і 28 (45,9 %) жінок віком від 20 до 66 років (середній показник – $41,80 \pm 1,14$ року). Обстежених поділили на дві групи: I група – 46 хворих на неспецифічний виразковий коліт (НВК), II група – 15 пацієнтів із хворобою Крона (ХК). Контрольна група – 10 практично здорових людей (донорів). Кальпротектин у зразках калу визначали за допомогою набору фірми «Immundiagnostik» (Germany). Визначення летючих жирних кислот у калі здійснили за допомогою апаратно-програмного комплексу для медичних досліджень, застосувавши газовий хроматограф Хроматек-Кристалл 5000.

Результати. Встановили вірогідне підвищення вмісту фекального кальпротектину. Його кількість залежала від нозології захворювання та була більшою в пацієнтів із НВК (підвищення в 3,5 раза ($p < 0,05$) порівняно з хворими на ХК). Виявлені зміни супроводжувалися підвищенням вмісту пропіонової (С3) кислоти та зниженням оцтової (С2), масляної (С4) кислот у копрофільтраті обстежених. Виявлений дисбаланс у вмісті ЛЖК у калі пацієнтів призводив до підвищення суми жирних кислот, що було більш вираженим у пацієнтів із ХК. Встановили зв'язок між рівнем кальпротектину та вмістом ЛЖК у калі. Так, кореляційний аналіз показав у хворих на ЗЖК зв'язок рівня кальпротектину із вмістом пропіонової кислоти ($r = 0,370$; $p = 0,046$).

Висновки. Під час активного запалення кишечника спостерігають підвищення вмісту фекального кальпротектину та зниження ЛЖК (оцтової та масляної кислот) у фекаліях відповідно до ступеня активності захворювання. Отже, ці показники можна використовувати для оцінювання ефективності терапії.

Inflammatory bowel diseases (IBDs) represent a serious medical and social problem, which causes considerable interest in the study of etiology, pathogenesis, clinical manifestations of the pathology, development of diagnostic and treatment complexes all over the world [1,2]. IBDs,

which include ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD), are chronic recurrent inflammatory diseases of the gastrointestinal tract, which lead to irreversible disorders of its structure and functions [3]. The number of patients with IBD is increasing, which is characterized by both systemic

manifestations and polymorbid course [1]. The problem of diagnostics and treatment of UC and CD currently remains one of the most serious and unresolved issue in gastroenterological practice [4,5].

Genetic predisposition, intestinal microbiota, the immune system state and the external environment influence are the main factors in the pathogenesis of IBD [6–8]. It is known that the pathogenesis of IBD is based on impaired immune response, which leads to the development of nonspecific inflammation in the intestinal wall and mucous membranes [9,10]. The action of immune complexes and inflammatory mediators (cytokines, histamine, reactive oxygen species, NO) on intestinal wall cells contributes to their damage and tissue destruction. Excretion of fecal calprotectin (FC), a neutrophil protein that is a part of the inflammatory infiltrate in IBDs, reflects the transition of inflammatory cells into the intestinal lumen. FC performs a protective role. It was found that its concentrations were correlated with the neutrophilic infiltration intensity in the intestinal mucosa [11]. Due to this fact, FC was proposed as a noninvasive marker of intestinal inflammation [12,13].

Calprotectin is a calcium- and zinc-binding protein. Calprotectin of the S100 protein family was first discovered by I. Dale and co-authors in the cytoplasm of granulocytes as a protein with antimicrobial activity in 1983 [14]. It has antibacterial, antifungal, and antiviral activity. Calprotectin represents about 60 % of the total mass of soluble protein in human neutrophil cytoplasm and is also localized in monocytes, macrophages and epithelial cells [15]. Upon binding to calcium, it becomes resistant to high temperature and to degradation by leukocyte and microbial enzymes [16].

The colon is densely inhabited by a population of microorganisms, the so-called “gut microbiota”, capable of fermenting carbohydrates and proteins that elude absorption in the small intestine during digestion [17]. This microbiota produces a wide range of metabolites, including short chain fatty acids (SCFA). These compounds are absorbed in the large intestine and are defined as 1–6 carbon volatile fatty acids (VFAs) which can present straight or branched-chain composition [18]. The gut is the primary site where SCFA mediate their effect on either intestinal epithelial integrity or mucosal immune response. Disorders of gut microbiota leading to decreased SCFA are associated with colonic diseases, including IBD [19,20].

Aim

To evaluate the content of calprotectin and VFAs in feces of patients with IBD.

Materials and methods

A total of 61 patients (33 men and 28 women) with IBD aged 20 to 66 years (the mean indicator was 41.80 ± 1.14 years) were examined. The patients were treated in the Department of Intestinal Diseases of SI “Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”. All the patients were divided into two groups: Group I – 46 patients with UC and Group II – 15 patients with CD. The control group consisted of 10 practically healthy people (donors).

The submitted materials for publication were consistent with the provisions of bioethics. All the patients signed an informed consent to participate in this study.

The diagnoses of CD and UC were established in accordance with generally accepted standards of diagnostics in gastroenterology. The disease severity was determined based on clinical data, laboratory, radiological, endoscopic and morphological examinations of intestinal mucosa samples. Calprotectin detection in fecal samples was carried out using a kit “Immundiagnostik”, Germany. An absorption intensity was measured using a microplate photometer Stat Fax 303 Plus at a length of 450 nm. Calibration curves were used to determine calprotectin concentrations in the samples tested. The norm was a concentration of less than 50 $\mu\text{g/g}$ of feces.

Fecal VFAs were analyzed using a hardware-software complex for medical research with a gas chromatograph Chromatek-Crystal 5000.

To optimize the mathematical processing, the results were entered into a spreadsheet database Microsoft Excel. Statistical analysis of the results was performed using the software package Statistica 6.1 (serial number AGAR909E-415822FA). To describe an extent of the central tendency in quantitative features, mean arithmetic (m) and standard error (SE), median (Me), 25 % and 75 % quartiles were used. Comparisons between mean values of variables were performed using a parametric method (Student's t -test) with a normal distribution of these features expressed in an interval scale. Variables were found to be normally distributed as checked within each group by the Shapiro–Wilk's test for normality. In other cases, a nonparametric method (U-Mann–Whitney test) was used. A difference between the mean values was considered significant at a level of $P < 0.05$. A strength of the relationships between the variables was assessed using significant Spearman correlation coefficients (r).

Results

FC levels were increased in 95.0 % (38/40) of patients with IBD and ranged from 43.8 $\mu\text{g/g}$ to 1234.4 $\mu\text{g/g}$. A moderate increase in FC levels (from 50 $\mu\text{g/g}$ to 120 $\mu\text{g/g}$) was observed in 20 % (6/40) of patients, and a significant increase – in 80 % (32/40).

A mean FC level was significantly higher than the norm and was 476.8 (150.8; 705.6) $\mu\text{g/g}$ in the general group of patients with IBD, 521.3 (221.8; 839.3) $\mu\text{g/g}$ – in patients with UC and 150.8 (93.2; 400.1) $\mu\text{g/g}$ – in patients with CD. Its mean level was 3.5 times significantly higher ($P < 0.05$) in patients with UC than that in patients with CD (Fig. 1).

There was a significant decrease in fecal acetic acid concentrations in patients with UC and CD compared with control values: by 13.3 times – $0.014 \pm 0.003 \mu\text{g}/\mu\text{l}$ ($P < 0.001$) and 11.1 times – $0.018 \pm 0.006 \mu\text{g}/\mu\text{l}$ ($P < 0.001$), respectively (Table 1).

A mean level of acetic acid (C2) exceeded the control values and was 0.014 (0.0040; 0.0018) $\mu\text{g}/\mu\text{l}$ in patients with UC and 0.024 (0.009; 0.025) $\mu\text{g}/\mu\text{l}$ – in patients with CD. The mean C2 level in patients with CD was 1.7 times higher ($P < 0.05$) than that in patients with UC (Fig. 2).

Analysis of the coprofiltrate VFA content in patients with IBD indicated a significant increase in propionic acid,

Table 1. VFA concentrations in coprofiltrates of patients with IBD, (M ± m)

Indicator / Acid, µg/µl	IBD (n = 34)	UC (n = 25)	CD (n = 9)	Control (n = 7)
Acetic	0.015 ± 0.002**	0.014 ± 0.003**	0.018 ± 0.006**	0.200 ± 0.003
Propionic	0.0090 ± 0.0001**	0.0080 ± 0.0001**	0.013 ± 0.001**	0.0045 ± 0.0002
Butyric	0.041 ± 0.007**	0.039 ± 0.008**	0.046 ± 0.001**	0.080 ± 0.001
Σ (C2-C4)	0.021 ± 0.003**	0.020 ± 0.003**	0.025 ± 0.002**	0.008 ± 0.001
Anaerobic index	4.81 ± 0.99**	5.23 ± 0.98*	3.61 ± 0.70*	0.735 ± 0.018

*: P < 0.01; **: P < 0.001 – significant difference compared with the control.

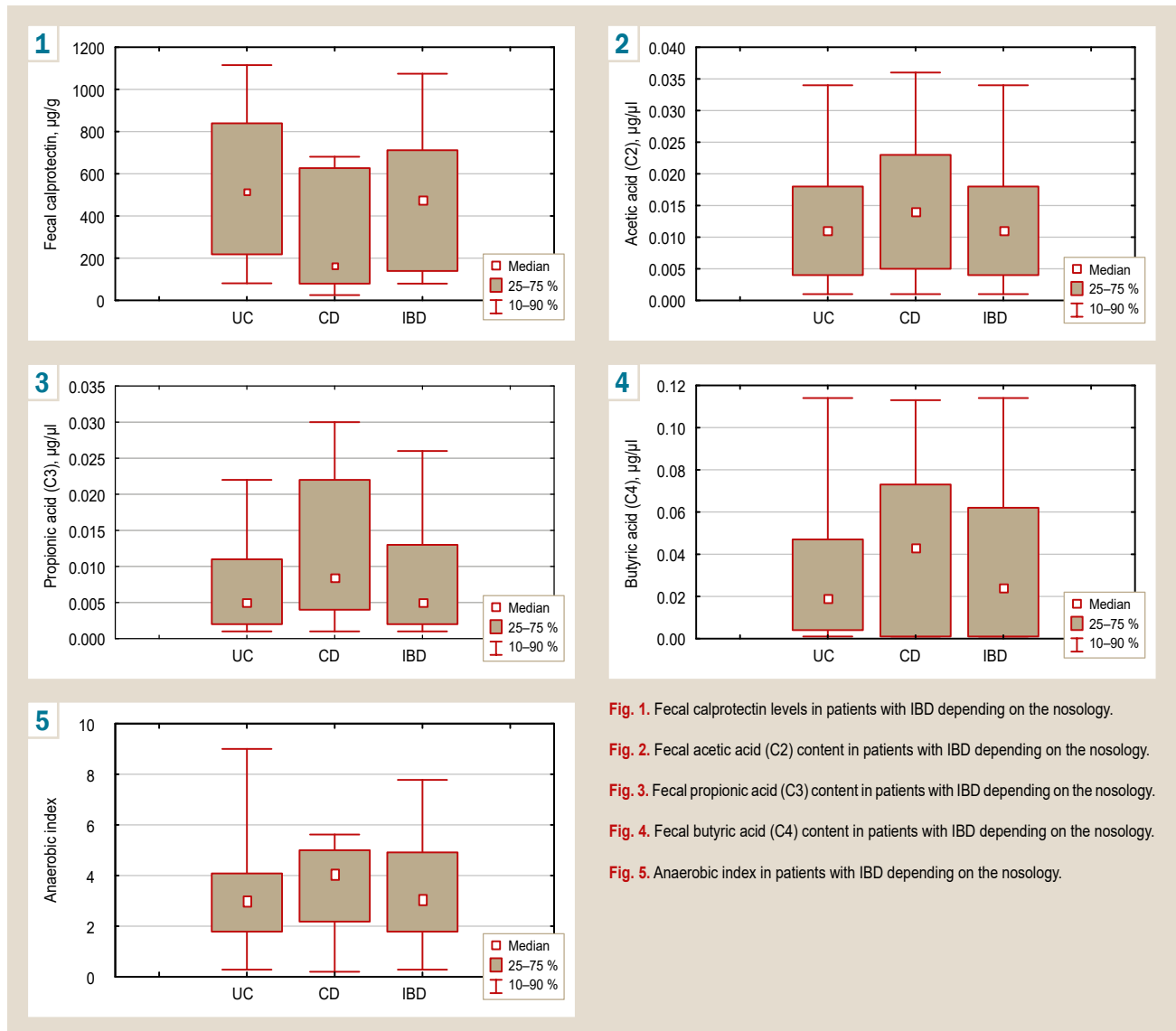


Fig. 1. Fecal calprotectin levels in patients with IBD depending on the nosology.

Fig. 2. Fecal acetic acid (C2) content in patients with IBD depending on the nosology.

Fig. 3. Fecal propionic acid (C3) content in patients with IBD depending on the nosology.

Fig. 4. Fecal butyric acid (C4) content in patients with IBD depending on the nosology.

Fig. 5. Anaerobic index in patients with IBD depending on the nosology.

which was observed in both UC and CD patients by 1.7 times ($0.0080 \pm 0.0001 \mu\text{g}/\mu\text{l}$, $P < 0.001$) and by 2.8 times ($0.010 \pm 0.001 \mu\text{g}/\mu\text{l}$, $P < 0.001$), respectively (Table 1).

A mean level of propionic acid did not exceed the control values and was 0.008 (0.000 ; 0.0011) $\mu\text{g}/\mu\text{l}$ in patients with UC, but it was 2.8 times ($P < 0.05$) higher in CD patients compared with UC patients and above the control values – 0.022 (0.009 ; 0.025) $\mu\text{g}/\mu\text{l}$ (Fig. 3).

The identified changes could indicate a violation of microcirculation in the intestinal mucosa and slowing down of metabolic processes, as propionic fatty acid is a regulator of lipid metabolic processes.

There was a decrease in butyric acid levels in UC patients by 2 times ($0.039 \pm 0.008 \mu\text{g}/\mu\text{l}$, $P < 0.001$) and in CD patients by 1.7 times ($0.046 \pm 0.001 \mu\text{g}/\mu\text{l}$, $P < 0.001$) as compared with the control ($0.080 \pm 0.001 \mu\text{g}/\mu\text{l}$) (Table 1).

A median level of butyric acid (C4) was almost equal to the control values amounting to 0.041 (0.004 ; 0.017) $\mu\text{g}/\mu\text{l}$ in patients with UC and was increased to 0.070 (0.005 ; 0.075) $\mu\text{g}/\mu\text{l}$ in patients with CD (Fig. 4).

An observed imbalance in the fecal content of VFAs in patients with IBD led to an increase in the amount of fatty acids, which was 1.7 times more pronounced in CD patients as compared to UC patients.

When determining an anaerobic index (AI), it was found to be equal to $0.735 \pm 0.018 \mu\text{g}/\mu\text{l}$ in the control, while its a 6.5-fold increase was observed in the group of patients with IBD ($4.81 \pm 0.99 \mu\text{g}/\mu\text{l}$, $P < 0.001$), a 7-fold increase – in the group of patients with UC ($5.23 \pm 0.98 \mu\text{g}/\mu\text{l}$, $P < 0.01$), a 4.9 fold increase – in the group of patients with CD ($3.61 \pm 0.70 \mu\text{g}/\mu\text{l}$, $P < 0.01$) (Fig. 5).

An association between fecal levels of calprotectin and VFAs was revealed. Thus, correlation analysis allowed to establish a relationship between the FC level and the propionic acid concentration in IBD patients ($r = 0.370$; $P = 0.046$).

Discussion

FC has been shown to be a product of neutrophilic granulocytes, which if detected at high levels in feces could indicate inflammatory processes in the intestine [1,6,7]. According to our study results, the increased levels of FC were detected in patients with IBD. Moreover, its level was significantly higher in UC patients than that in CD patients, which is consistent with the previous studies data [1,5,6].

Our study has shown the relationship between VFAs and the inflammatory parameter – FC which could reflect inflammation in the gastrointestinal tract and be useful as a biomarker of IBD and other inflammatory conditions [3,4,6].

VFAs are interesting metabolites because of their antiseptic activity, interacting with the immune system and improving the integrity of the intestinal barrier [13].

In our study, we have observed decreased VFA concentrations in patients with IBD, that was significant for acetic (C2) and butyric acids (C4). Acetic acid is considered to perform the most important physiological functions and is associated with body weight regulation, energy expenditure, lipid metabolism and insulin sensitivity. Since acetic acid has been demonstrated to affect the metabolism of muscle and fat tissues, it is possible that altered levels of acetic acid may affect metabolic disorders in these target tissues associated with IBD.

The detected changes are confirmed by the increased concentrations of propionic acid (C3) both in patients with UC and in patients with CD. Thus, the correlation analysis allowed to establish the relationship between the level of FC and the concentration of propionic acid in patients with IBD ($r = 0.370$; $P = 0.046$).

The examination of FC and VFAs in IBD can be used as a screening tool for the verification of intestinal diseases. In the case of active bowel inflammation, there were increased levels of FC and decreased fecal concentrations of VFAs (acetic and butyric acids) in accordance with the degree of disease activity, which allows the use of these indicators to assess the therapy efficacy. When using a FC test, a two-fold increase in normal indicator and a two-fold decrease in acetic (C2) and butyric (C4) acids can be considered diagnostically significant.

The use of non-invasive methods for the determination of calprotectin and VFAs in fecal samples in patients with IBD will reduce the frequency of invasive methods of examination.

Conclusions

1. Patients with IBD are characterized by increased levels of FC and propionic (C3) acid, ($P < 0.001$), decreased concentrations of acetic (C2), ($P < 0.001$) and butyric (C4) acids, ($P < 0.001$) in coprofiltrates. The positive correlation has been found between the level of FC and the content of propionic acid ($r = 0.370$; $P = 0.046$) in patients with IBD.

2. When using the FC test, the two-fold increase in the normal value and the two-fold decrease in acetic acid (C2) and butyric acid (C4) can be considered diagnostically significant.

Funding

The work is a fragment of the research project “To study the importance of factors of humoral immunity and develop a set of criteria for forecasting the course of chronic inflammatory bowel disease”, state registration No. 0119U102695 (2020–2022).

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

Надійшла до редакції / Received: 22.08.2022

Після доопрацювання / Revised: 19.01.2023

Прийнято до друку / Accepted: 08.02.2023

Information about the authors:

Stepanov Yu. M., MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Director of the SI “Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Dnipro.

ORCID ID: [0000-0002-6721-2468](https://orcid.org/0000-0002-6721-2468)

Klenina I. A., PhD, Head of the Research Sector, SI “Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Dnipro.

ORCID ID: [0000-0002-5878-179X](https://orcid.org/0000-0002-5878-179X)

Tatarchuk O. M., PhD, Senior Researcher of the Research Sector, SI “Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Dnipro.

ORCID ID: [0000-0002-0672-972X](https://orcid.org/0000-0002-0672-972X)

Stoikevych M. V., MD, PhD, Head of the Department of Intestinal Diseases, SI “Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Dnipro.

ORCID ID: [0000-0002-6111-7267](https://orcid.org/0000-0002-6111-7267)

Tarasova T. S., MD, Post-graduate Student, Department of Intestinal Diseases, SI “Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Dnipro.

ORCID ID: [0000-0001-6444-6253](https://orcid.org/0000-0001-6444-6253)

Fedorova N. S., MD, PhD, Senior Researcher of the Department of Intestinal Diseases, SI “Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Dnipro.

ORCID ID: [0000-0003-3915-1976](https://orcid.org/0000-0003-3915-1976)

Petishko O. P., Researcher of the Department of Scientific-Organizational, Methodical Work and Information Technologies, SI “Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Dnipro.

ORCID ID: [0000-0002-4559-4055](https://orcid.org/0000-0002-4559-4055)

Відомості про авторів:

Степанов Ю. М., член-кор. НАМНУ, д-р мед. наук, професор, директор ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро.

Кленіна І. А., канд. біол. наук, зав. науково-дослідного сектора, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро.

Татарчук О. М., канд. біол. наук, старший науковий співробітник науково-дослідного сектора, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро.

Стойкевич М. В., канд. мед. наук, зав. відділу захворювань кишечника, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро.

Тарасова Т. С., аспірант відділу захворювань кишечника, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро.
Федорова Н. С., канд. мед. наук, старший науковий співробітник відділу захворювань кишечника, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро.
Петішко О. П., науковий співробітник відділу науково-організаційної, методичної роботи та інформаційних технологій, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро.

References

- [1] Ananthakrishnan, A. N., Kaplan, G. G., & Ng, S. C. (2020). Changing Global Epidemiology of Inflammatory Bowel Diseases: Sustaining Health Care Delivery Into the 21st Century. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 18(6), 1252-1260. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.01.028>
- [2] Flynn, S., & Eisenstein, S. (2019). Inflammatory Bowel Disease Presentation and Diagnosis. *The Surgical Clinics of North America*, 99(6), 1051-1062. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2019.08.001>
- [3] Carstens, A., Dicksved, J., Nelson, R., Lindqvist, M., Andreasson, A., Bohr, J., Tysk, C., Talley, N. J., Agréus, L., Engstrand, L., & Halfvarson, J. (2019). The Gut Microbiota in Collagenous Colitis Shares Characteristics With Inflammatory Bowel Disease-Associated Dysbiosis. *Clinical and Translational Gastroenterology*, 10(7), e00065. <https://doi.org/10.14309/ctg.0000000000000065>
- [4] Yamamoto-Furusho, J. K., Bosques-Padilla, F., de-Paula, J., Galiano, M. T., Ibañez, P., Juliao, F., Kotze, P. G., Rocha, J. L., Steinwurz, F., Veitia, G., & Zaltman, C. (2017). Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal: Primer Consenso Latinoamericano de la Pan American Crohn's and Colitis Organisation. Diagnosis and treatment of inflammatory bowel disease: First Latin American Consensus of the Pan American Crohn's and Colitis Organisation. *Revista de Gastroenterología de México*, 82(1), 46-84. <https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2016.07.003>
- [5] Seyedian, S. S., Nokhostin, F., & Malamir, M. D. (2019). A review of the diagnosis, prevention, and treatment methods of inflammatory bowel disease. *Journal of Medicine and Life*, 12(2), 113-122. <https://doi.org/10.25122/jml-2018-0075>
- [6] Annesse, V. (2020). Genetics and epigenetics of IBD. *Pharmacological Research*, 159, 104892. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104892>
- [7] Chang, J. T. (2020). Pathophysiology of Inflammatory Bowel Diseases. *The New England Journal of Medicine*, 383(27), 2652-2664. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2002697>
- [8] Nishida, A., Inoue, R., Inatomi, O., Bamba, S., Naito, Y., & Andoh, A. (2018). Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Clinical Journal of Gastroenterology*, 11(1), 1-10. <https://doi.org/10.1007/s12328-017-0813-5>
- [9] Ahlawat, S., Kumar, P., Mohan, H., Goyal, S., & Sharma, K. K. (2021). Inflammatory bowel disease: tri-directional relationship between microbiota, immune system and intestinal epithelium. *Critical Reviews in Microbiology*, 47(2), 254-273. <https://doi.org/10.1080/1040841X.2021.1876631>
- [10] Geremia, A., Biancheri, P., Allan, P., Corazza, G. R., & Di Sabatino, A. (2014). Innate and adaptive immunity in inflammatory bowel disease. *Autoimmunity Reviews*, 13(1), 3-10. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2013.06.004>
- [11] Liu, J. Z., Jellbauer, S., Poe, A. J., Ton, V., Pesciaroli, M., Kehl-Fie, T. E., Restrepo, N. A., Hosking, M. P., Edwards, R. A., Battistoni, A., Pasquali, P., Lane, T. E., Chazin, W. J., Vogl, T., Roth, J., Skaar, E. P., & Raffatellu, M. (2012). Zinc Sequestration by the Neutrophil Protein Calprotectin Enhances *Salmonella* Growth in the Inflamed Gut. *Cell Host & Microbe*, 11(3), 227-239. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2012.01.017>
- [12] Xiang, B., Dong, Z., & Dai, C. (2021). The diagnostic and predictive value of fecal calprotectin and capsule endoscopy for small-bowel Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, 113(3), 193-201. <https://doi.org/10.17235/reed.2020.6996/2020>
- [13] Ricciuto, A., & Griffiths, A. M. (2019). Clinical value of fecal calprotectin. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 56(5), 307-320. <https://doi.org/10.1080/10408363.2019.1619159>
- [14] Lee, J. (2016). Fecal Calprotectin in Inflammatory Bowel Disease. *The Korean Journal of Gastroenterology*, 67(5), 233-237. <https://doi.org/10.4166/kjg.2016.67.5.233>
- [15] Ayling, R. M., & Kok, K. (2018). Chapter Six – Fecal Calprotectin. *Advances in Clinical Chemistry*, 87, 161-190. <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2018.07.005>
- [16] Khaki-Khatibi, F., Qujeq, D., Kashifard, M., Moein, S., Maniati, M., & Vaghari-Tabari, M. (2020). Calprotectin in inflammatory bowel disease. *Clinica Chimica Acta*, 510, 556-565. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.08.025>
- [17] Dalile, B., Van Oudenhove, L., Vervliet, B., & Verbeke, K. (2019). The role of short-chain fatty acids in microbiota-gut-brain communication. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 16(8), 461-478. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0157-3>
- [18] Zhang, Z., Zhang, H., Chen, T., Shi, L., Wang, D., & Tang, D. (2022). Regulatory role of short-chain fatty acids in inflammatory bowel disease. *Cell Communication and Signaling*, 20, 64. <https://doi.org/10.1186/s12964-022-00869-5>
- [19] Sun, M., Wu, W., Liu, Z., & Cong, Y. (2017). Microbiota metabolite short chain fatty acids, GPCR, and inflammatory bowel diseases. *Journal of Gastroenterology*, 52(1), 1-8. <https://doi.org/10.1007/s00535-016-1242-9>
- [20] Parada Venegas, D., De la Fuente, M. K., Landskron, G., González, M. J., Quera, R., Dijkstra, G., Harmsen, H., Faber, K. N., & Hermoso, M. A. (2019). Short Chain Fatty Acids (SCFAs)-Mediated Gut Epithelial and Immune Regulation and Its Relevance for Inflammatory Bowel Diseases. *Frontiers in Immunology*, 10, 277. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00277>

Взаємозв'язок резистентності емалі та фізичних якостей слини в наркозалежних хворих

I. Р. Федун ^{ID}*A-D, В. М. Зубачик ^{ID}E,F, А. І. Фурдичко ^{ID}E,F, І. В. Ган ^{ID}B,E, М. П. Ільчишин ^{ID}E

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

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

Мета роботи – дослідити зв'язок фізичних властивостей слини з резистентністю емалі й інтенсивністю карієсу в наркозалежних хворих.

Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь 70 пацієнтів, яких поділили на три групи: основна група (1) – 28 наркозалежних осіб, у яких діагностовано карієс; група порівняння (2) – 22 хворих на карієс твердих тканин зуба, в анамнезі яких не зафіксовано вживання наркотичних речовин; група контролю (3) – 20 осіб, у яких не виявили каріозне ураження зубів. Оцінили швидкість слиновиділення (обрахували за формулою $S_s = V / T$), показник рН ротової рідини встановили за допомогою лакмусових тест-смужок (Kellong Instruments, Китай), структурну та функціональну стійкість емалі зуба – за експрес-методом TER-test (В. Р. Окушко, Л. І. Косарева, 1983), здійснили клінічне оцінювання швидкості мінералізації за КОШРЕ-тестом (за Т. Л. Редіною, В. К. Леонтєвим і Г. Д. Овруцьким, 1982 р.), визначили інтенсивність карієсу зубів, використавши індекс КПВ. Для діагностики стану твердих тканин зуба використали Міжнародну систему виявлення та оцінювання карієсу зубів – ICDAS.

Результати. У наркозалежних осіб, хворих на карієс твердих тканин зубів, швидкість слиновиділення найбільше сповільнена, а рН ротової рідини змінений у кислий бік ($5,50 \pm 0,09$ од.) порівняно з пацієнтами з інших груп. У наркозалежних середній показник TER-test становив $9,1 \pm 0,4$ бала, суттєво перевищуючи параметри ненаркозалежних хворих із каріозними ураженнями зубів ($5,4 \pm 0,2$ бала) й осіб, у котрих каріозні ураження твердих тканин зубів не діагностували ($1,9 \pm 0,2$ бала). Результат КОШРЕ-тесту наркозалежних хворих ($6,1 \pm 0,3$ дні) також значно вищий від показників ненаркозалежних осіб із карієсом та осіб групи контролю. Індекс КПВ у наркозалежних хворих ($16,4 \pm 0,2$ бала) свідчив про дуже високу інтенсивність карієсу з великою часткою глибоких вогнищ уражень твердих тканин зуба.

Висновки. Результати дослідження показали зміщення рН ротової рідини в кислий бік на 23 % у наркозалежних хворих порівняно зі здоровими. Крім того, в них зафіксували зниження швидкості слиновиділення на 22 % порівняно зі здоровими особами. Ці результати пов'язані з погіршенням стійкості емалі зубів в узалежнених пацієнтів (на 79 %) і ремінералізувальної здатності ротової рідини (на 66 %) порівняно зі здоровими без каріозних порожнин. Індекс КПВ у хворих 1 групи на 50 % відрізнявся від показника хворих 2 групи, на 98 % – від параметрів обстежених із 3 групи. У наркозалежних хворих зафіксували на 78 % більшу кількість каріозних порожнин у межах дентину порівняно з ненаркозалежними пацієнтами з карієсом.

Ключові слова:
карієс, наркоманія, резистентність емалі, слина.

Запорізький медичний журнал.
2023. Т. 25, № 2(137).
С. 147-152

*E-mail:
irenafedun@gmail.com

Relationship between enamel resistance and physical properties of saliva in drug-addicted patients

I. R. Fedun, V. M. Zubachyk, A. I. Furdychko, I. V. Han, M. P. Ilchysyn

Aim. To investigate the relationship between the physical properties of saliva and enamel resistance and caries intensity in drug-addicted patients.

Materials and methods. The study involved 70 patients, who were divided into three groups: the main group (1) – 28 drug addicts diagnosed with caries, the comparison group (2) – 22 patients with caries of dental hard tissues without a history of drug addiction, and the control group (3) – 20 persons without carious lesions of dental hard tissues. We examined the rate of salivation, which was calculated by the formula: $R_s = V / T$, pH of oral fluid using litmus test strips (Kellong Instruments, China), structural and functional stability of tooth enamel by the express method TER-test (V. R. Okushko, L. I. Kosareva, 1983), clinically assessed the rate of mineralization according to the Clinical Assessment of the Rate of Enamel Remineralization-test (T. L. Redinova, V. K. Leontiev and G. D. Ovrutsky, 1982), dental caries intensity using the DMF index; the International Caries Detection and Assessment System (ICDAS) was used to assess of the dental hard tissues.

Results. In drug-addicted patients with caries of dental hard tissues, the slowest rate of salivation and significant changes in the oral fluid pH toward acidic were observed, namely 5.5 ± 0.09 units compared with patients of other groups. In drug addicts, the average TER-test score was 9.1 ± 0.4 points and was significantly higher than that in non-drug-addicted patients with dental caries (5.4 ± 0.2 points) and people without dental caries (1.9 ± 0.2 points). The Clinical Assessment of the Rate of Enamel Remineralization-test indicators of drug-addicted patients (6.1 ± 0.3 days) were also significantly higher than those of non-addicted and control group patients. The DMF index in drug-addicted patients was 16.4 ± 0.2 points showing a very high intensity of caries with a large proportion of deep carious lesions in the dental hard tissues.

Conclusions. In drug addicts, the study results have indicated a 23 % pH shift of the oral fluid toward acidic, and a 22 % decrease in the rate of saliva secretion has also been recorded compared to the healthy individuals. These results were associated with a 79 % decrease in the tooth enamel durability and a 66 % decrease in the remineralizing capacity of the oral fluid in drug addicts as compared to the healthy individuals. The DMF index of group 1 patients differed from that of group 2 patients by 50 % and from group 3 individuals – by 98 %. Drug-addicted patients had 78 % more carious lesions in the dentin compared to non-drug-addicted patients with dental caries.

Key words:
dental caries, drug addiction, enamel resistance, saliva.

Zaporozhye medical journal
2023; 25 (2), 147-152

Захворювання органів порожнини рота є складною не тільки медичною, але й соціальною проблемою. Крім того, наркоманія також залишається найбільшочішою сучасною соціальною проблемою. На жаль, ситуація з поширенням наркоманії в світі та в нашій державі доволі складна, оскільки тенденцію до зменшення вживання наркотичних речовин не спостерігають [1]. Натомість зростає кількість різновидів наркотичних речовин, особливо синтетичного походження, а медичні ефекти від їх вживання є значними, часто спричиняють летальні наслідки [2,3]. Результати досліджень свідчать, що у наркозалежних осіб виявляють чимало різних стоматологічних захворювань [4].

Етіологію та патогенез карієсу твердих тканин зуба тісно пов'язують з дією зовнішніх і внутрішніх факторів: незадовільною гігієною порожнини рота, поганим харчуванням, шкідливими звичками, захворюваннями органів і систем тощо [5]. Порожнина рота наркозалежних хворих зазнає цих патогенних впливів, що істотно підвищує ризик виникнення каріозного процесу в твердих тканинах зубів [6–8]. Ефект від вживання наркотичних речовин на стан твердих тканин зубів може відбуватися і напряму, й опосередковано. Наприклад, якщо жінка вживала наркотики перед і під час вагітності, у народжених нею дітей істотно зростає ризик виникнення карієсу та швидкого його прогресування з виникненням ускладнень [9].

Один із токсичних ефектів наркотичних речовин – їхній негативний вплив на судинну систему організму. Оpubліковано результати досліджень, згідно з якими в наркозалежних хворих виявляють процеси дегенерації та реактивної проліферації елементів судинної стінки, продуктивні васкуліти з наступним венозним застоєм, редукцію капілярної стінки. Без сумніву, це впливає на кровопостачання слинних залоз [10].

Отже, дослідження з порушеної проблеми є цікавим і необхідним, оскільки наркозалежні хворі є соціально та медично вразливою когортою пацієнтів.

Мета роботи

Дослідити зв'язок фізичних властивостей слини з резистентністю емалі й інтенсивністю карієсу в наркозалежних хворих.

Матеріали і методи дослідження

У дослідженні взяли участь 70 пацієнтів, яких поділили на три групи. В основну групу (1) залучили 28 наркозалежних, у яких діагностували карієс, у групу порівняння (2) – 22 хворих на карієс твердих тканин зуба, в анамнезі яких не зафіксовано вживання наркотичних речовин. Група контролю (3) включала 20 ненаркозалежних осіб, у яких не діагностували каріозні ураження. Обстежені особи заперечували супутні захворювання. Вік пацієнтів – від 20 до 40 років.

Ротову рідину збирали зранку, натще, без стимуляції. Після ополіскування ротової порожнини дистильованою водою пацієнти спльовували у стерильну пробірку впродовж 15 хвилин; процедуру здійснювали в проміжку між 9 та 12 годинами дня. За цей відрізок часу швидкість слиновиділення обраховували за формулою: $Шс = V / T$,

де Шс – швидкість слиновиділення (мл/хв), V – об'єм виділеної слини (мл), T – час збору слини (хв).

Для визначення показника рН ротової рідини використали лакмусові тест-смужки з кроком поділки 0,25/0,50 рН (Kelilong Instruments, Китай). Спочатку смужку занурювали на 1–3 секунди в пробірку з ротовою рідиною, потім давали підсохнути 15–20 с. Потім оцінювали зміну її кольору за спеціальною кольоровою шкалою з цифровими градаціями та реєстрували значення (од.). У нормі показник рН ротової рідини становить 6,5–7,4 од.

Структурну та функціональну стійкість емалі зуба визначали за експрес-методом TER-test (В. Р. Окушко і співавт.) [11]. Після гігієни порожнини рота вестибулярну поверхню верхнього центрального різця промивали дистильованою водою, висушували та наносили 1 краплю (діаметром 2 мм) 1 % розчину хлористоводневої кислоти. Через 5 секунд кислоту змивали дистильованою водою, після чого поверхню зуба сушили за допомогою ватного тампона. На протравлену ділянку наносили 5 % розчин метиленового синього, через 1 хвилину ватним тампоном знімали барвник із поверхні емалі. Інтенсивність кольору свідчить про ступінь резистентності емалі, її оцінюють за 10-бальною шкалою. Згідно з цією шкалою, 1–3 бали – блідо-блакитний колір забарвлення, що характеризує високу структурно-функціональну резистентність емалі; 4–6 балів – блакитний колір, що визначає середню структурно-функціональну резистентність емалі; 7–9 балів – синій колір, що характеризує зниження структурно-функціональної резистентності.

Клінічне оцінювання швидкості ремінералізації емалі оцінювали за КОШРЕ-тестом (Т. Л. Редінова і співавт.) [12]. Після очищення від зубних нашарувань вестибулярну поверхню центральних різців промили водою та висушили. Скляною паличкою на емаль наносили краплю соляного буферного розчину (рН = 0,3–0,6) діаметром 2 мм. Через 1 хв кислоту видаляли ватним тампоном, протравлену ділянку емалі забарвлювали протягом 1 хв 2 % водним розчином метиленового синього. Забарвлення протравленої ділянки емалі повторюють із добовим інтервалом доти, поки вона не втратить здатності до забарвлення. Кількість днів, за які протравлена ділянка емалі втрачає здатність абсорбувати барвник, свідчить про ремінералізувальну здатність ротової рідини та є цифровим показником стійкості зуба до карієсу.

Оцінювання результатів за КОШРЕ-тестом: від 24 годин до 3 днів – висока ремінералізувальна здатність ротової рідини; понад 3 доби – низька ремінералізувальна здатність ротової рідини.

Інтенсивність карієсу зубів у хворих оцінювали за допомогою індексу КПВ, який визначається сумою каріозних (К), пломбованих (П) і видалених (В) зубів в одного обстеженого. Інтерпретація індексу: 0,2–1,5 – дуже низька інтенсивність карієсу; 1,6–6,2 – низька; 6,3–12,7 – середня; 12,8–16,2 – висока; понад 16,3 – дуже висока.

Для визначення стану твердих тканин зуба при виникненні каріозного ураження використали Міжнародну систему виявлення та оцінювання карієсу – ICDAS. Виконували цей тест за допомогою зондування очищених і сухих поверхонь зубів, результат оцінювали візуально.

Результати клінічних досліджень мали відповідне кодування: 0 – тверді тканин зуба інтактні; 1 – початкові візуальні зміни емалі; 2 – виражені візуальні зміни емалі; 3 – локалізоване руйнування емалі; 4 – тінь дентину, який просвічує під емаллю, з можливим руйнуванням емалі; 5 – виражена порожнина з оголенням дентину; 6 – глибока порожнина з оголеним дентином [13–15].

Статистичне опрацювання результатів здійснили, використавши t-критерій Стюдента.

Результати

В обстежених здорових осіб, у яких не виявили каріозні порожнини зубів, показник рН відповідав нормі та становив $7,10 \pm 0,08$ од., достовірно ($p < 0,05$) відрізняючись від параметрів груп 1 і 2. У наркозалежних, хворих на карієс твердих тканин зубів, спостерігали значну зміну показника рН ротової рідини в кислий бік ($5,5 \pm 0,09$ од.); цей параметр відрізнявся на 23 % порівняно зі здоровими, на 9 % – з показником незалежних пацієнтів із карієсом зубів ($5,98 \pm 0,08$ од.) (табл. 1). Результати дослідження показали сповільнення швидкості слиновиділення у хворих 1 групи щодо пацієнтів інших груп. У наркозалежних хворих зафіксували зниження швидкості слиновиділення на 22 % порівняно зі здоровими ($0,39 \pm 0,01$ мл/хв проти $0,50 \pm 0,01$ мл/хв, $p < 0,05$), на 15 % щодо незалежних пацієнтів із карієсом ($0,39 \pm 0,01$ мл/хв проти $0,46 \pm 0,01$ мл/хв, $p < 0,05$) (табл. 1).

Результати свідчать, що вживання наркотичних речовин може суттєво знижувати швидкість слиновиділення та рН ротової рідини. Беззаперечно, це спричиняє підвищення ризику виникнення каріозного процесу в твердих тканинах зубів.

Результати вивчення структурної та функціональної стійкості емалі зубів в обстежених показали: у наркозалежних хворих значно нижчі показники за TER-test порівняно з пацієнтами з інших груп. Так, у хворих на наркоманію середній показник становив $9,1 \pm 0,4$ бала, суттєво відрізняючись від параметра ненаркозалежних хворих (на 41 %) та від результату здорових осіб, у яких не діагностували каріозні ураження зубів (на 79 %) (табл. 2).

Параметри, які визначають стан мінералізувального потенціалу ротової рідини, свідчать, що у наркозалежних хворих ця здатність істотно нижча навіть порівняно з хворими, у яких діагностовано карієс зубів, але вони не вживали наркотичні речовини. Так, у хворих 1 групи показник КОШРЕ-тесту становив $6,1 \pm 0,3$ днів, суттєво перевищуючи показник осіб із 2 (на 18 %) та 3 (на 67 %) груп (табл. 2).

Клінічні обстеження показали, що в наркозалежних хворих виявили каріозні порожнини на всіх поверхнях зубів і гострого, і хронічного перебігу.

Згідно з результатами дослідження інтенсивності карієсу (табл. 2), індекс КПВ найвищий у наркозалежних хворих – $16,4 \pm 0,2$ бала; це свідчить про дуже високу інтенсивність карієсу. У ненаркозалежних хворих 2 групи середній індекс КПВ становив $8,2 \pm 0,4$ бала, що визначають як середню інтенсивність карієсу; різниця від показника хворих із 1 групи становить 50 %. В обстежених із 3 групи індекс КПВ вказував на дуже низьку

Таблиця 1. Результати дослідження рН, швидкість слиновиділення в пацієнтів із груп дослідження

Показник, одиниці вимірювання	1 група, n = 28	2 група, n = 22	3 група, n = 20
рН, од.	$5,50 \pm 0,09^{\#}$	$5,98 \pm 0,08^{\#}$	$7,10 \pm 0,08$
Шс, мл/хв	$0,39 \pm 0,01^{**}$	$0,46 \pm 0,01^{\#}$	$0,50 \pm 0,01$

*: $p < 0,05$ між групами 1 і 2; #: $p < 0,05$ для 1 та 2 груп порівняно з групою 3.

Таблиця 2. Результати дослідження резистентності емалі до карієсу та мінералізувального потенціалу ротової рідини в пацієнтів із груп дослідження

Показник, одиниці вимірювання	1 група, n = 28	2 група, n = 22	3 група, n = 20
TER-test, бали	$9,1 \pm 0,4^{**}$	$5,4 \pm 0,2^{\#}$	$1,9 \pm 0,2$
КОШРЕ, дні	$6,1 \pm 0,3^{**}$	$5,0 \pm 0,2^{\#}$	$2,0 \pm 0,2$
КПВ, бали	$16,4 \pm 0,2^{**}$	$8,2 \pm 0,4^{\#}$	$0,3 \pm 0,1$

*: $p < 0,05$ між групами 1 і 2; #: $p < 0,05$ для 1 та 2 груп порівняно з групою 3.

Таблиця 3. Коды ICDAS для уражених зубів пацієнтів із груп дослідження

Коди	Група 1			Група 2		
	Середня кількість	%	Кількість уражень (загалом – 261)	Середня кількість	%	Кількість уражень (загалом – 79)
1–3	$3,46 \pm 0,22^*$	37,2	97	$2,32 \pm 0,19$	64,6	51
4–6	$5,86 \pm 0,23^*$	62,8	164	$1,27 \pm 0,18$	35,4	28

*: $p < 0,05$ між групами 1 і 2.

інтенсивність карієсу – $0,3 \pm 0,1$ бала, відрізнявся від показника пацієнтів із 1 групи на 98 % (табл. 2).

У наркозалежних хворих у структурі показника інтенсивності карієсу частка власне карієсу найбільша, становить 56 % від всіх уражених зубів ($9,21 \pm 0,16$), пломбованих зубів найменше – 20 % ($3,21 \pm 0,22$), видалених зубів – 24 % ($3,93 \pm 0,13$). У ненаркозалежних хворих частка карієсу значна – 44 % ($3,59 \pm 0,19$), але частка пломбованих також висока – 39 % ($3,23 \pm 0,28$); найменша частка видалених зубів – 17 % ($1,36 \pm 0,20$). Частка «К» в обстежених із групи контролю – не зафіксована, визначили тільки частки «П» ($0,20 \pm 0,09$) і «В» ($0,10 \pm 0,07$).

Результати дослідження показали, що загальна кількість каріозних уражень у наркозалежних хворих становила 261, у ненаркозалежних хворих – 79, різниця становить 70 % (табл. 3). Детальне вивчення глибини ураження твердих тканин за кодами індексу ICDAS: середня кількість вогнищ із кодом 1–3 у наркозалежних становила $3,46 \pm 0,22$, у ненаркозалежних – $2,32 \pm 0,19$ осередка ($p < 0,05$), різниця – на 33 %.

Середня кількість уражень із кодуванням 4–6 у хворих 1 групи становила $5,86 \pm 0,23$, і це на 78 % відрізняється від даних у хворих 2 групи ($1,27 \pm 0,18$, $p < 0,05$). Отже, у наркозалежних хворих глибина каріозних порожнин різна, але здебільшого – з ураженням дентину. Також зафіксували випадки виникнення більше ніж 1 вогнища ураження твердих тканин у межах одного зуба.

Згідно з результатами дослідження, на тлі зміщення рН ротової рідини в кислий бік і зниження Шс погіршується індекс КПВ, збільшується час, необхідний для ремінералізації емалі, а функціональна стійкість емалі зубів знижується (рис. 1.1). Цей зв'язок підтверджено в роботах інших авторів [11,12]. Особливо виразні зміни твердих тканин зубів виявили в наркозалежних, навіть порівняно з пацієнтами, в яких діагностували каріозні

1.1

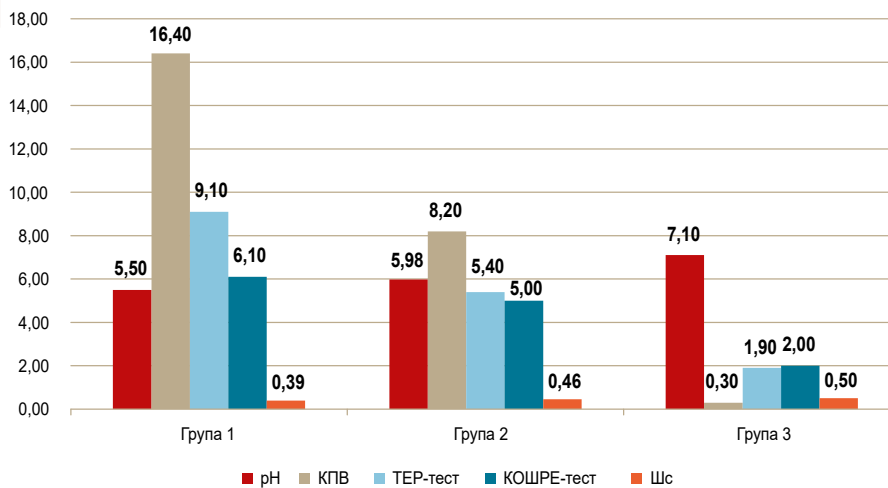


Рис. 1.1. Зв'язок рН, Шс із КPV, TEP і КОШPE у пацієнтів із груп дослідження.

1.2

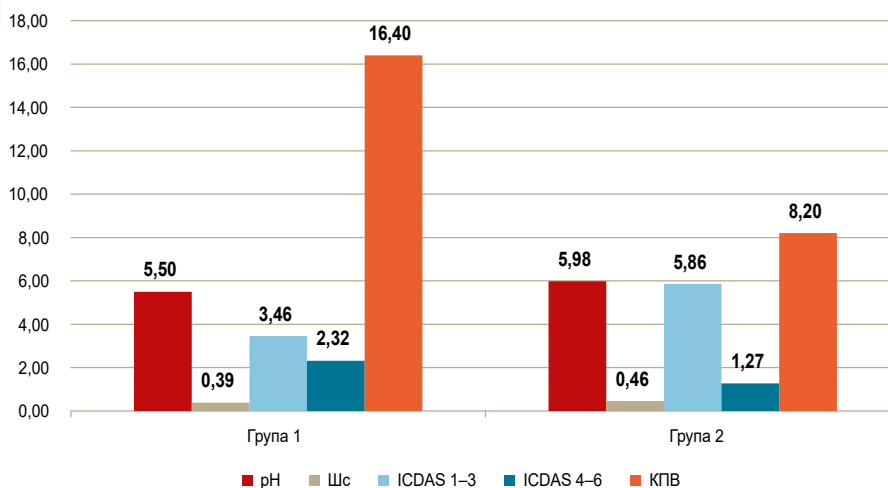


Рис. 1.2. Зв'язок рН, Шс із КPV та ICDAS у пацієнтів 1 та 2 групи.

процеси в твердих тканинах зубів, але котрі не вживали наркотики. Так, швидкість ремінералізації емалі у хворих 1 і 2 груп відрізнялася на 18 %, зниження функціональної стійкості емалі зубів – на 41 % (рис. 1.1).

У наркозалежних на тлі підвищення кислотності та зниження швидкості слиновиділення визначили дуже високу інтенсивність карієсу – на 50 % вище порівняно з ненаркозалежними пацієнтами з карієсом зубів. Крім того, у хворих, які вживали наркотичні речовини, кількість каріозних порожнин, що є у межах дентину, значно більша (на 78 %) порівняно з ненаркозалежними пацієнтами з карієсом (рис. 1.2). Це може свідчити і про швидкий розвиток каріозного процесу, і про те, що не здійснили належне лікування карієсу в наркозалежних хворих на ранніх стадіях процесу.

Висновки

1. Результати дослідження фізичних властивостей ротової рідини вказують на те, що в наркозалежних пацієнтів, у яких діагностували карієс твердих тканин зубів, зафіксовано зміщення рН у кислий бік (на 23 %) і зниження швидкості слиновиділення (на 22 %) порівняно

зі здоровими, у яких не виявили каріозні порожнини. На тлі цих змін ротової рідини у хворих, які вживають наркотичні речовини, спостерігають суттєве зменшення стійкості емалі зубів (на 79 %) і зниження швидкості ремінералізації емалі (на 67 %) порівняно зі здоровими особами без каріозних уражень.

2. Зменшення стійкості емалі зубів і зниження швидкості ремінералізації емалі в наркозалежних хворих позначається на збільшенні інтенсивності ураження карієсом зубів. Так, індекс КPV у наркозалежних хворих на 50 % відрізняється від такого у ненаркозалежних із карієсом зубів, на 98 % – від показника здорових осіб.

3. Поряд із високою інтенсивністю карієсу в наркозалежних хворих зафіксували на 78 % більшу кількість каріозних порожнин у межах дентину порівняно з ненаркозалежними пацієнтами з карієсом зубів.

Перспективи подальших досліджень. Поширеність наркоманії, особливо серед людей молодого, працездатного віку дуже висока, а її медичні наслідки дуже різноманітні. Діагностика та лікування захворювань органів порожнини рота, зокрема карієсу зубів, у цієї когорти хворих ускладнені, потребують продовження

вивчення та пошуку оптимальних варіантів надання кваліфікованої стоматологічної допомоги.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 22.12.2022

Після доопрацювання / Revised: 03.02.2023

Прийнято до друку / Accepted: 14.02.2023

Відомості про авторів:

Федун І. Р., канд. мед. наук, асистент каф. терапевтичної стоматології, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-1671-6893](https://orcid.org/0000-0002-1671-6893)

Зубачик В. М., д-р мед. наук, професор, зав. каф. терапевтичної стоматології, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-3813-5114](https://orcid.org/0000-0003-3813-5114)

Фурдичко А. І., д-р мед. наук, доцент каф. терапевтичної стоматології, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-8677-428X](https://orcid.org/0000-0002-8677-428X)

Ган І. В., канд. мед. наук, асистент каф. терапевтичної стоматології, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-2605-5029](https://orcid.org/0000-0003-2605-5029)

Ільчишин М. П., канд. мед. наук, асистент каф. терапевтичної стоматології, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-8226-8913](https://orcid.org/0000-0001-8226-8913)

Information about the authors:

Fedun I. R., MD, PhD, Assistant of the Department of Therapeutic Dentistry, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine.

Zubachyk V. M., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Therapeutic Dentistry, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine.

Furdychko A. I., MD, PhD, DSc, Associate Professor of the Department of Therapeutic Dentistry, Danylo Halytsky Lviv National Medical University.

Han I. V., MD, PhD, Assistant of the Department of Therapeutic Dentistry, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine.

Ilchysyn M. P., MD, PhD, Assistant of the Department of Therapeutic Dentistry, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine.

Список літератури

- [1] Національний Звіт щодо наркотичної ситуації в Україні за 2021 рік (за даними 2020 року) / ДУ «ІПСПЕМН МОЗ України». 2021. URL: <https://cmhmda.org.ua/report/zvit-za-2021-rik/>
- [2] Топчій В. В., Терпугова Т. В. Кримінологічна характеристика та запобігання наркотизму в Україні. *Міжнародний юридичний вісник: актуальні проблеми сучасності (теорія та практика)*. 2017. № 4-5. С. 60-65.
- [3] Герич І. Д., Іфтодій А. Г., Більчан О. В. Хірургічні ускладнення ін'єкційної наркоманії: проблеми та особливості лікування: монографія. Чернівці: Букрек, 2015. 488 с.
- [4] Федун І. Р., Зубачик В. М. Структура та клінічна оцінка захворювань тканин пародонту у наркозалежних пацієнтів. *Світ медицини та біології*. 2018. № 3. С. 124-128. <https://doi.org/10.26724/2079-8334-2018-3-65-124-128>
- [5] Вплив наркозалежності на патологію порожнини рота та особливості надання стоматологічної допомоги наркозалежним хворим / І. Р. Федун та ін. *Запорозький медичний журнал*. 2020. Т. 22, № 6. С. 858-864. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2020.6.218473>
- [6] Prevalence of Oral and Dental Diseases and Oral Hygiene Practices among Illicit Drug Abusers / K. M. S. Hossain, A. S. Kakoli, F. B. Messbah, A. H. Mian. *Journal of Alcoholism & Drug Dependence*. 2018. Vol. 6. Iss. 1. P. 2-6. <https://doi.org/10.4172/2329-6488.1000301>


- [7] Evaluating of Cervical Caries and Periodontitis among Drug Abusers in an Iranian Population / F. Owlia, M. H. A. Karbassi, M. Sadeghipour, A. Behnia. *Annual Research and Review in Biology*. 2017. Vol. 12. Iss. 3. P. 1-8. <https://doi.org/10.9734/ARRB/2017/31183>
- [8] Dental caries and periodontal disease among people who use drugs: a systematic review and meta-analysis / M. Yazdaniyan et al. *BMC Oral Health*. 2020. Vol. 20, Iss. 1. P. 44. <https://doi.org/10.1186/s12903-020-1010-3>
- [9] Prenatal Substance Use Disorders and Dental Caries in Children / N. Auger et al. *Journal of dental research*. 2020. Vol. 99, Iss. 4. P. 395-401. <https://doi.org/10.1177/0022034520906820>
- [10] Маланчук В. О., Копчак А. В., Бродецький І. С. Клінічні особливості остеомиєліту щелеп у хворих з наркотичною залежністю. *Український медичний часопис*. 2007. № 4. С. 111-117.
- [11] Relationship between oral fluid ph, dental caries and enamel resistance in children / N. L. Chukhray, O. O. Mashkarynetz, O. M. Chemerys, Kh. H. Musij-Semetsiv. *Світ медицини та біології*. 2019. N 1. P. 107-111. <https://doi.org/10.26724/2079-8334-2019-1-67-107>
- [12] Кулигіна В. М., Пилипюк О. Ю. Результати вивчення карієсприятливості емалі зубів та ремінералізуючого потенціалу змішаної слини у дітей з ювенільним ревматоїдним артритом. *Вісник проблем біології і медицини*. 2015. Вип. 2, Т. 3. С. 359-362.
- [13] Оцінка каріозних уражень зубів за критерієм індексу ICDAS II / В. С. Мельник, Л. Ф. Горзов, С. В. Мельник, Я. І. Дуганчик. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2021. Т. 21, № 1. С. 76-80. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.21.1.76>
- [14] Dikmen B. ICDAS II criteria (international caries detection and assessment system). *Journal of Istanbul University Faculty of Dentistry*. 2015. Vol. 49, 3. P. 63-72. <https://doi.org/10.17096/jiufd.38691>
- [15] The ICDAS (International Caries Detection & Assessment System): a new set of caries assessment criteria. Hokkaido / T. Kanehira et al. *Journal of Dental Sciences*. 2017. Vol. 38. P. 180-183.

References

- [1] State Institution «Institute of Psychiatry, Forensic Psychiatric Examination and Drug Monitoring of the Ministry of Health of Ukraine». (2021). *Natsionalnyi Zvit shchodo narkotychnoi situatsii v Ukraini za 2021 rik (za danymy 2020 roku)* [National Report on the Drug Situation in Ukraine for 2021 (according to 2020)]. <https://cmhmda.org.ua/report/zvit-za-2021-rik/>
- [2] Topchii, V. V., & Terpuhova, T. V. (2017). Kryminolohichna kharakterystyka ta zapobihannia narkotyzmu v Ukraini [Criminological characteristics and prevention of drug addiction in Ukraine]. *Mizhnarodnyi yurydychnyi visnyk: aktualni problemy suchasnosti (teoria ta praktyka)*, (4-5), 60-65. [in Ukrainian].
- [3] Herych, I. D., Iftodii, A. H., & Biltsan, O. V. (2015). *Khirurgichni uskladnennia iniektsiinoi narkomanii: problemy ta osoblyvosti likuvannia: monohrafiia* [Surgical complications of injection drug addiction: problems and features of treatment]. *Chernivtsi: Bukrek* [in Ukrainian].
- [4] Fedun, I. R., & Zubachyk, V. M. (2018). Struktura ta klinichna otsinka zakhvoriuvan tkanyin parodontu u narkozaleznykh patsiiientiv [Structure and clinical evaluation of periodontal diseases in drug addict patients]. *World of Medicine and Biology*, (3), 124-128 [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.26724/2079-8334-2018-3-65-124-128>
- [5] Fedun, I. R., Furdychko, A. I., Ilchysyn, M. P., Baryliak, A. Ya., Han, I. V., & Vozny, O. V. (2020). Vplyv narkozaleznosti na patolohiiu porozhnyny rota ta osoblyvosti nadannia stomatolohichnoi dopomohy narkozaleznyim khvorym [Influence of drug addiction on oral pathology and peculiarities of dental care for drug addicts (literature review)]. *Zaporozhye medical journal*, 22(6), 858-864 [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2020.6.218473>
- [6] Hossain, K. M. S., Kakoli, A. S., Messbah, F. B., & Mian, A. H. (2018). Prevalence of Oral and Dental Diseases and Oral Hygiene Practices among Illicit Drug Abusers. *Journal of Alcoholism & Drug Dependence*, 06(01). <https://doi.org/10.4172/2329-6488.1000301>
- [7] Owlia, F., Karbassi, M. H. A., Sadeghipour, M., & Behnia, A. (2017). Evaluating of cervical caries and periodontitis among drug abusers in an Iranian population. *Annual Research and Review in Biology*, 12(3). <https://doi.org/10.9734/ARRB/2017/31183>
- [8] Yazdaniyan, M., Armoon, B., Noroozi, A., Mohammadi, R., Bayat, A. H., Ahounbar, E., Higgs, P., Nasab, H. S., Bayani, A., & Hemmat, M. (2020). Dental caries and periodontal disease among people who use drugs: a systematic review and meta-analysis. *BMC oral health*, 20(1), 44. <https://doi.org/10.1186/s12903-020-1010-3>
- [9] Auger, N., Low, N., Lee, G., Ayoub, A., & Nicolau, B. (2020). Prenatal Substance Use Disorders and Dental Caries in Children. *Journal of dental research*, 99(4), 395-401. <https://doi.org/10.1177/0022034520906820>
- [10] Malanchuk, V. O., Kopchak, A. V., & Brodetskyi, I. S. (2007). Klinichni osoblyvosti osteomyelitu shchelep u khvorykh z narkotychnoiu zaleznyistiu [Clinical features of osteomyelitis of the jaws in patients with drug addiction]. *Ukrainskyi medychnyi chasopys*, (4), 111-117. [in Ukrainian].

- [11] Chukhray, N. L., Mashkarynetz, O. O., Chemerys, O. M., & Musij-Sementsiv, Kh. H. (2019). Relationship between oral fluid pH, dental caries and enamel resistance in children. *World of Medicine and Biology*, (1), 107-111. <https://doi.org/10.26724/2079-8334-2019-1-67-107>
- [12] Kulygina, V. M., & Pylypiuk, O. Yu. (2016). Rezultaty vyvchennia kariesspriyatlyvosti emali zubiv ta remineralizuiuchoho potentsialu zmishanoi slyny u ditei z yuvenilnym revmatoidnym artrytom [Results of the study of caries-susceptibility of the dental enamel and remineralizing potential of the mixed saliva in the children with juvenile rheumatoid arthritis]. *Visnyk problem biolohii i medytsyny*, 3(2), 359-362. [in Ukrainian].
- [13] Melnik, V., Gorzov, L., Melnik, S., & Duganchik, Y. (2021). Otsinka karioznykh urazhen zubiv za kryteriiem indeksu ICDAS II [Assessment of dental carious lesions by ICDAS II]. *Actual Problems of the Modern Medicine: Bulletin of Ukrainian Medical Stomatological Academy*, 21(1), 76-80. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.21.1.76>
- [14] Dikmen B. (2015). Icdas II criteria (international caries detection and assessment system). *Journal of Istanbul University Faculty of Dentistry*, 49(3), 63-72. <https://doi.org/10.17096/jiufd.38691>
- [15] Kanehira, T., Takehara, J., Nakamura, K., Hongo, H., Miyake, R., & Takahashi, D. (2017). The ICDAS (International Caries Detection & Assessment System): a new set of caries assessment criteria. *Journal of Dental Sciences*, 38, 180-183.

Характеристики особистісного профілю чинних військовослужбовців із диссомнічними проявами

Г. В. Гук *

Запорізький державний медичний університет, Україна

Мета роботи – шляхом вивчення особистісного профілю дослідити особливості психопатогенезу та вплив особистісних характеристик на патопсихологічне наповнення диссомнічних проявів у чинних військовослужбовців Збройних сил України (ЗСУ).

Матеріали та методи. У проспективне клінічне дослідження на базі Військового госпіталю в/ч 3309 (м. Запоріжжя) залучили 64 чинних військовослужбовців ЗСУ з неорганічними порушеннями сну, які сформували групу дослідження. У групу порівняння залучили 40 пацієнтів, які перебували на лікуванні в відділенні межових станів КНП «Обласний клінічний заклад з надання психіатричної допомоги» Запорізької обласної ради та мали порушення сну в рамках невротичних психічних розладів. Під час дослідження застосували анамнестичний, клініко-психопатологічний, психодіагностичний, клініко-психофеноменологічний і клініко-статистичний методи. Як психодіагностичний інструмент обрали опитувальник акцентуацій характеру та темпераменту Леонгарда–Шмішека.

Результати. Найпоширеніші типи акцентуації в чинних військовослужбовців із диссомнічними проявами – застрягальний (18,75 % контингенту), дистимічний (17,19 %) і гіпертимний (9,38 %). Найчастіші комбіновані клінічні типи акцентуації – «дистимічно-застрягальний» (9,38 %), «тривожно-дистимічний» (4,69 %) та «гіпертимно-демонстративний» (3,13 %).

Висновки. У результаті дослідження визначили характеристики особистісного профілю та їхній вплив на патопсихологічне наповнення диссомнічних проявів у чинних військовослужбовців ЗСУ. Виявлені під час дослідження зв'язки між характеристиками особистісного профілю та клінічними типами диссомнії дають змогу оптимізувати заходи з виявлення та психотерапевтичної корекції диссомнічних проявів у чинних військовослужбовців ЗСУ.

Ключові слова:

розлади сну, військовослужбовці, учасники бойових дій, психічні розлади, психогенні розлади, клініка, особистість, психічне здоров'я.

Запорізький медичний журнал. 2023. Т. 25, № 2(137). С. 153-157

*E-mail: galinaguc@gmail.com

Characteristics of the personal profile of active servicemen with dissonmic manifestations

G. V. Guk

Aim: to study specifics of psychopathogenesis and the influence of personal characteristics on the pathopsychological content of dissonmic manifestations in active servicemen of the Armed Forces of Ukraine by examining the personal profile.

Materials and methods. In total, 64 active servicemen of the Armed Forces of Ukraine with inorganic sleep disorders were included in a prospective clinical study on the basis of Military Hospital of Military Unit 3309 (Zaporizhzhia) and served as the study group; the comparison group included 40 patients who were treated at the Department of Borderline Conditions of "Regional Clinical Institution for the Provision of Psychiatric Care" of Zaporizhzhia Regional Council and had sleep disorders within neurotic mental disorders. To achieve the aim of the study, anamnestic, clinical-psychopathological, psychodiagnostic, clinical-psychophenomenological and clinical-statistical methods were used. As a psychodiagnostic tool, the Methodology for studying personality accentuations of K. Leonhard and G. Shmishek was chosen.

Results. The most common types of accentuation in active servicemen with dyssomnic manifestations were sticking (18.75 % of the contingent), dysthymic (17.19 %) and hyperthymic (9.38 %). The most frequent combined clinical types of accentuations were "dysthymic-sticking" (9.38 %), "anxious-dysthymic" (4.69 %) and "hyperthymic-demonstrative" (3.13 %).

Conclusions. As a result of the study, the characteristics of the personal profile and their influence on the pathopsychological content of dissonmic manifestations in active servicemen of the Armed Forces of Ukraine have been determined. The data obtained on the relationship between the personal profile characteristics and clinical types of dyssomnia would provide an opportunity to optimize measures for the detection and psychotherapeutic correction of dissonmic manifestations in active servicemen of the Armed Forces.

Key words:

dyssomnias, military, combatants, mental disorders, psychogenic disorders, clinic, personality, mental health.

Zaporozhye medical journal 2023; 25 (2), 153-157

Підтримання стану психоемоційного здоров'я військовослужбовців – одне з найважливіших завдань медичної служби, особливо в умовах активних бойових дій. Стабільність психічного стану військовослужбовця суттєво впливає на якість життя, є необхідним фактором якісного виконання поставлених службових і бойових завдань [1–3].

Результати досліджень вітчизняних і світових вчених свідчать, що несення військової служби передбачає неминучий вплив на військовослужбовців значного психоемоційного та фізичного навантаження, спричиняючи виникнення різноманітних психічних порушень субклінічного рівня. З-поміж них найпоширенішими є

диссомнічні прояви широкого спектра [3–5]. Якщо не здійснити корекцію диссомнічних розладів, визначають високий ризик посилення субклінічної психопатологічної симптоматики до рівня клінічно виражених психічних розладів невротичного спектра, а також формування психосоматичних розладів. Ці негативні тенденції диктують необхідність ранньої діагностики диссомнічних розладів і розроблення системи профілактики та корекції, враховуючи психопатогенез [6].

Чимало наукових робіт були присвячені вивченню особливостей впливу психотравматичного досвіду як фактора виникнення диссомнічних проявів [3], але здійснено лише поодинокі дослідження характеристик

особистісного профілю військовослужбовців як предиспозиційного фактора диссомнічних проявів [5,7].

Акцентуовані особистісні риси можуть перешкоджати здійсненню ефективної індивідуальної та колективної діяльності в умовах військової служби, ставати фактором вразливості особистості та визначати формування психогенних порушень субклінічного та клінічного рівнів із майже обов'язковою маніфестацією диссомнічними розладами.

Дослідження особистісних характеристик чинних військовослужбовців із диссомнічними проявами дасть інформацію щодо механізмів психопатогенезу, зв'язків і взаємного впливу типів акцентуації з варіантами диссомнічного синдрому, а отже зробить можливими персоналізацію та оптимізацію корекційних впливів із використанням психоосвітніх і психотерапевтичних підходів для збереження та відновлення психоемоційного здоров'я.

Мета роботи

Шляхом вивчення особистісного профілю дослідити особливості психопатогенезу та вплив особистісних характеристик на патопсихологічне наповнення диссомнічних проявів у чинних військовослужбовців Збройних сил України.

Матеріали і методи дослідження

У проспективне клінічне дослідження на базі Військового госпіталю в/ч 3309 (м. Запоріжжя) на підставі інформованої згоди під час стаціонарного лікування залучили 64 чинних військовослужбовців Збройних сил України (ЗСУ) з неорганічними порушеннями сну віком від 19,4 до 58,1 року; вони сформували групу дослідження (ГД). До групи порівняння (ГП) увійшли 40 пацієнтів віком від 19,5 до 54,3 року, які перебували на лікуванні в відділенні межових станів Комунального неприбуткового підприємства «Обласний клінічний заклад з надання психіатричної допомоги» Запорізької обласної ради та мали порушення сну в рамках невротичних психічних розладів.

Обов'язковий критерій залучення в дослідження – відсутність психотичної симптоматики на час дослідження та в анамнезі, відсутність тяжкої соматичної та неврологічної патології. Усі пацієнти надали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Під час роботи застосували такі методи дослідження: анамнестичний, клініко-психопатологічний, психодіагностичний (клінічне інтерв'ю, анкетування за бланковими методиками), клініко-психодіагностичний інструмент обрали опитувальник акцентуації характеру і темпераменту Леонгарда-Шмішека [8,9].

Статистично матеріал опрацювали за допомогою програмного забезпечення Excel (Microsoft, США) та Statistica 13.0. (Statsoft, США), використовуючи параметричні та непараметричні методи оцінювання результатів. Під час опрацювання первинних даних застосували математичні методи: критерій узгодженості Колмогорова–Смирнова, оцінювання дисперсій за кожною шкалою з використанням критерію рівності Левене. Статистичні

відмінності між групами для кількісних даних, що мають нормальний розподіл та рівні дисперсії, розраховували за t-критерієм Стьюдента. Під час оцінювання якісних ознак застосували метод аналізу довільних таблиць із розрахунком непараметричних статистичних критеріїв (Пірсона χ^2 , Пірсона χ^2 з поправкою Єйтса, Стьюдента t).

Результати

Порівнявши кількісні показники особистісного профілю, виявили: ГД статистично достовірно ($p < 0,01$) переважала ГП за параметрами шкал «гіпертимний тип» ($16,9 \pm 2,0$ та $12,8 \pm 3,4$ бала відповідно), «збудливий тип» ($13,2 \pm 3,1$ і $10,2 \pm 4,6$ бала відповідно), «застрагальний тип» ($16,5 \pm 3,1$ і $13,3 \pm 3,4$ бала відповідно). Менш виразне, але також вірогідне переважання ($p < 0,05$) ГД порівняно з ГП встановили за показниками шкали «афективно-екзальтований тип» ($12,8 \pm 3,3$ і $11,1 \pm 3,6$ бала відповідно).

Шкали, за якими показники ГД нижчі ($p < 0,01$), ніж ГП: «тривожний тип» ($11,1 \pm 4,6$ і $18,1 \pm 4,8$ бала відповідно), «емотивний тип» ($10,1 \pm 2,1$ і $14,6 \pm 4,8$ бала відповідно), «демонстративний тип» ($11,9 \pm 3,1$ і $15,4 \pm 4,4$ бала), «циклотимічний тип» ($10,9 \pm 2,5$ і $13,3 \pm 3,2$ бала відповідно) і «дистимічний тип» ($16,5 \pm 2,9$ і $17,9 \pm 3,5$ бала), за показниками якого переважання ГП над ГД було менш значущим ($p < 0,05$). Кількісні параметри особистісного профілю ГД і ГП наведено на рис. 1.

Результати якісного оцінювання показників особистісного профілю контингенту, який обстежили, свідчать про суттєві відмінності за спектром і частотою виявлення акцентуацій ГД щодо ГК. Так, частка осіб ГД (27 випадків, 42,19%), у яких виявили акцентуовані риси особистості (ізолювано або у комбінаціях), статистично достовірно менша ($\chi^2 = 27,083$, $p < 0,01$), ніж у ГК (38 осіб, 95,00%). Найчастіші комбінації акцентуацій у контингенту ГД – «дистимічно-застрагальна» (6 осіб, 9,38%), «тривожно-дистимічна» (3 особи, 4,69%) та «гіпертимно-демонстративна» (2 особи, 3,13%); у ГК – «тривожно-емотивна» (8 осіб, 20,00%), «тривожно-демонстративна» (6 осіб, 15,00%) і «тривожно-дистимічна» (5 осіб, 12,50%).

Здійснили порівняльний аналіз визначення окремих варіантів акцентуації характеру в ГД і ГК. Середній бал за показником «демонстративний тип» у ГД досягав клінічно значущого рівня вираженості в 2 (3,13%) осіб; це статистично вірогідно ($\chi^2 = 7,829$, $p < 0,01$) менше, ніж у ГК, де клінічно виражений тип діагностовано у 9 (22,50%) осіб. Характерологічні особливості: демонстративність, перебільшення власних здобутків або симптомів захворювання та знецінення стану інших, мотивовані бажаннями отримати додаткову увагу з боку лікаря, недотримання дистанції під час спілкування, егоцентризм, лабільність емоційних реакцій і часткове витіснення спогадів про травматичні події – характерні лише для осіб із ГК. У ГД демонстративний варіант акцентуації набував клінічного вираження в більш конструктивних формах: військовослужбовці, особливо ті, у кого рівень вираженості цієї ознаки був середнім (14–18 балів), з легкістю встановлювали соціальні контакти, зокрема з лікарем, мали високий рівень компласантності, що поєднувалася з «фасадною» тенденцією до

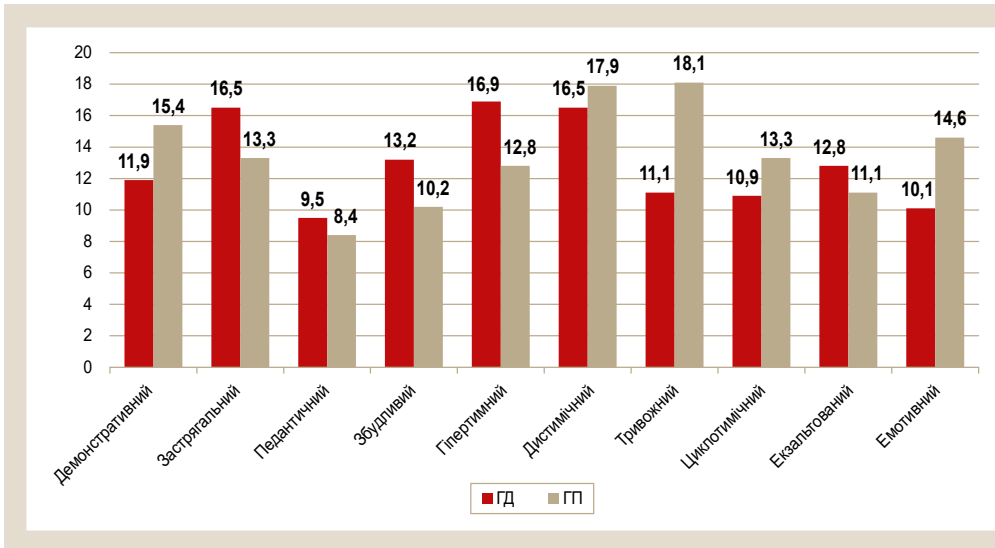


Рис. 1. Показники особистісного профілю ГД і ГК (за шкалами опитувальника акцентуації характеру і темпераменту Леонгарда-Шмішека).

знецінення власного стану та зменшення значущості психотравматичного досвіду; це спричиняло певні труднощі для психотерапевтичної роботи.

Показники шкали «застрягальний тип» у ГД сягали клінічно значущого рівня вираженості в 12 (18,75 %) осіб. Це статистично вірогідно ($\chi^2 = 4,550$, $p < 0,05$) більше, ніж у ГК, де показник досягав клінічно значущого рівня вираженості лише в 1 (2,50 %) випадку. Такий варіант акцентуації в осіб ГД набував клінічного вираження як інертність афективних реакцій, підозрілість, а отже низька прихильність до побудови комплаєнтних терапевтичних зв'язків.

За показником «педантичний тип» випадки перевищення межі клінічної значущості в обох групах не зафіксували. Те, що не виявили крайні ступені вираженості цієї характерологічної ознаки в обстежених ГД, можна пояснити патопластичною трансформацією особистісних рис під дією умов бойового стресу: педантична схильність до формального порядку, прагнення тримати під контролем речі та події навколо, невпевненість у своїх діях і неможливість діяти поза планом в екстрених умовах. Це менш ефективні варіанти реагування на бойові умови, виявлені лише як рудименти-тенденції в особистісному профілі контингенту ГД.

Показники шкали «збудливий тип» у ГД клінічно виражені в 2 (3,13 %) осіб, і це вірогідно не відрізняється ($\chi^2 = 0,174$, $p > 0,05$) від показника ГК (1 особа, 2,50 %). Низьку частоту виявлення цього варіанта акцентуації в контингенту ГД можна пояснити невідповідністю між характерологічними особливостями, що специфічні для цієї акцентуації, та професійним цензом. Зокрема, особи, котрі демонструють імпульсивність, безініціативність, невизнання авторитетів, превалювання нижчих емоцій над вищими та виявляють різні асоціальні тенденції, як правило, не проходять професійний відбір у ЗСУ.

Середній бал за показником «гіпертимний тип» у ГД сягав клінічно значущого рівня у 6 (9,38 %) осіб, а в ГК не зафіксували жодного клінічного випадку. Втім, виявлені відмінності не є статистично достовірними ($p > 0,05$ за результатами оцінювання з застосуванням критерія Пірсона χ^2 з поправкою Єйтса, дорівнює 2,442). Гіпертимні риси характеру в осіб ГД набували клінічного вираження

як яскраві мімічні і пантомімічні реакції, відкритість у спілкуванні, зниження відчуття дистанції з співрозмовником, тенденція до приховування або знецінення проблем зі здоров'ям, зокрема щодо диссомнічних проявів.

Показники «дистимічного типу» у ГД досягали клінічно значущого рівня в 11 (17,19 %) обстежених, у ГК – в 13 (32,50 %). Така відмінність не є статистично значущою ($\chi^2 = 3,251$, $p > 0,05$). Клінічно виявили відмінності за клінічним наповненням цього феномена між групами дослідження: для ГД більш характерні такі риси, як песимістичність, замкнутість та інтернальний локус контролю, що виявляли на фоні субклінічних ознак загальної психічної торпідності; у контингенту ГК частіше визначали низьку самооцінку та схильність до пошуку соціальної підтримки, що позитивно позначалося на комплаєнтних відносинах із лікарем.

Показники за шкалою «тривожний тип» досягали клінічно значущого рівня вираженості в 4 (6,25 %) осіб ГД; це статистично вірогідно менше ($\chi^2 = 35,984$, $p < 0,01$), ніж у ГК, де показник клінічно виражений у 25 (62,50 %) обстежених. Клінічні прояви тривожності в осіб ГД і ГК відрізнялися. Так, для ГД більш характерні замкнутість, чутливість, сором'язливість, поведінка уникнення, недовіра до оточуючих, що виконувала роль бар'єра у процесі формування комплаєнтних зв'язків. Пацієнтам ГК властиві невпевненість у собі, схильність до політематичних фобічних переживань; у комбінації з демонстративними рисами поряд із названими ознаками з'являлися надмірна відкритість у виявленні хворобливих переживань, агравація диссомнічних проявів і пасивна підкорюваність у відносинах із лікарем. У поєднанні з емотивними рисами на перший план у них виходили надмірна емоційність зі сльозливістю та конформність. Для осіб із комбінацією тривожних і дистимічних рис характерні песимістичність, відчуття розпачу та провини перед лікарем за свій стан.

У ГД не зафіксували випадки перевищення межі клінічної значущості показників за шкалою «циклотимічний тип», а в ГК виявили 2 (5,00 %) осіб; різниця статистично не достовірна ($\chi^2 = 1,150$, $p > 0,05$). Для контингенту ГД, як і для ГК, коливання афективного фону не були специфічними. Відсутність крайньої міри вираженості

Таблиця 1. Типологія та порівняльний аналіз акцентуації характеру ГД і ГП (за шкалами опитувальника акцентуації характеру та темпераменту Леонгарда–Шмішека)

Шкала	ГД (n = 64)		ГП (n = 40)		χ^2	χ^2 з поправкою Бйтса	p
	абс. ч.	%	абс. ч.	%			
Демонстративний тип	2	3,13	9	22,50	9,770	7,829	<0,01
Застрягальний тип	12	18,75	1	2,50	5,943	4,550	<0,01
Педантичний тип	0	0,00	0	0,00	–	–	–
Збудливий тип	2	3,13	1	2,50	0,034	0,174	>0,05
Гіпертимний тип	6	9,38	0	0,00	3,980	2,442	>0,05
Дистимічний тип	11	17,19	13	32,50	3,251	2,446	>0,05
Тривожний тип	4	6,25	25	62,50	38,731	35,984	<0,01
Циклотимічний тип	0	0,00	2	5,00	3,263	1,150	>0,05
Афективно-екзальтований тип	1	1,56	1	2,50	0,115	0,156	>0,05
Емотивний тип	0	0,00	9	22,50	15,764	13,046	<0,01

цієї характерологічної ознаки для контингенту ГД можна пояснити її значущою дезадаптивністю: часті зміни підпорогових гіпер- і дистимічних фаз, надмірна чутливість до навколишніх подій, нестабільний рівень працездатності незалежно від афективної фази, труднощі під час підтримання соціальних контактів – все це суттєво ускладнює виконання службових обов'язків.

В ГД і ГП виявили по 1 особі (1,56 % та 2,50 % відповідно), особистісний профіль яких виявив клінічно значущий показник за шкалою «афективно-екзальтований тип». Цей параметр не мав статистично значущих відмінностей за групами дослідження ($\chi^2 = 0,156$, $p > 0,05$) Специфічні для цього варіанта акцентуації константи: гарний настрій, відчуття радості та щастя, безконфліктність та безапеляційні гуманістичні погляди.

Клінічно значущі показники за шкалою «Емотивний тип» у ГД не виявили, і це достовірно відрізняється ($\chi^2 = 13,046$, $p < 0,01$) від результатів дослідження в ГК, де показник клінічно виражений у 9 (22,50 %) осіб. Характерні для цього варіанта акцентуації: сензитивність, боязливність і гуманність – в осіб ГД істотно маскуються психічною гіпестезією під впливом бойового стресу.

Результати дослідження наведено в таблиці 1.

Встановили наявність і закономірності поєднання особистісних характеристик у чинних військовослужбовців із попередньо виявленими варіантами диссомнічного синдрому [10]. Для встановлення цих зв'язків здійснили розподіл показників осіб ГД за кожною шкалою опитувальника акцентуації характеру та темпераменту Леонгарда–Шмішека на «низькі» (до 11 балів), «середні» (12–16 балів) та «високі» (17 балів і більше).

У результаті аналізу виявили, що для тантибозно-інкрустованого клінічного варіанта диссомнії (ізолювано та в комбінації з іншими варіантами – у 16 (25,0 %) осіб) характерне поєднання «високих» показників за шкалами «тривожний тип» ($p < 0,05$), «дистимічний тип» ($p < 0,01$) і «застрягальний тип» ($p < 0,01$). Для агрипно-астеничного (14 (21,9 %) випадків) – високі показники шкал «афективно-екзальтований тип» ($p < 0,01$) та «емотивний тип» ($p < 0,05$). Для ідеаторно-румінативного (12 (18,7%) осіб) – високі показники шкали «застрягальний тип» ($p < 0,05$), помірні параметри шкал «тривожний тип» і «педантичний тип» ($p < 0,05$).

У 12 (18,7 %) осіб із високими показниками шкал «циклотимічний тип», «афективно-екзальтований тип» і «збудливий тип» ($p < 0,05$) встановили інвертований варіант інсомнії. Соматоформно-інкрустований варіант

виявили в 10 (15,6 %) обстежених, у яких встановили високі показники за шкалами «тривожний тип» ($p < 0,05$) і «демонстративний тип» ($p < 0,05$) та низькі показники за шкалою «емотивний тип» ($p < 0,05$). Для осіб із тантибозно-індукованим варіантом (ГД – 10 випадків, 18,7 %) диссомнії характерні високі показники за шкалою «дистимічний тип» ($p < 0,01$) та помірні показники за шкалою «збудливий тип» ($p < 0,05$). Асоціацію агрипно-дисфоричного варіанта (9 (14,1 %) пацієнтів) виявили з низькими показниками шкал «циклотимічний тип» ($p < 0,05$), «афективно-екзальтований тип» ($p < 0,05$).

Обговорення

Результати дослідження корелюють із даними вітчизняних [1,4] та іноземних дослідників [6], свідчать про наявність у чинних військовослужбовців ЗСУ характерних ознак особистісного профілю, а також про їхній зв'язок із диссомнічними проявами.

Визначення характерних ознак особистісного профілю військовослужбовця в кожному окремому клінічному випадку є важливою складовою персоналізації та оптимізації корекції диссомнічних проявів, використовуючи психоосвітні та психотерапевтичні підходи.

Висновки

1. У результаті дослідження встановили характеристики особистісного профілю та їхній вплив на патопсихологічне наповнення диссомнічних проявів у чинних військовослужбовців ЗСУ.

2. Найпоширеніші типи акцентуації в чинних військовослужбовців із диссомнічними проявами – застрягальний (18,75 % контингенту), дистимічний (17,19 %) і гіпертимний (9,38 %). Найчастіші комбіновані клінічні типи акцентуації – «дистимічно-застрягальний» (9,38 %), «тривожно-дистимічний» (4,69 %) та «гіпертимно-демонстративний» (3,13 %).

3. Встановили, що особистісні характеристики є предиспозиційним фактором для виникнення певного спектра варіантів диссомнічного синдрому. Якщо виявлено комбінацію кількох акцентуацій в одного пацієнта, спостерігають комплекс кількох варіантів диссомнічних синдромів. Визначили наявність і закономірності поєднання особистісних характеристик у чинних військовослужбовців із попередньо виявленими варіантами диссомнічного синдрому. Так, найпоширені-

ший тантубозно-інкрустований клінічний варіант інсомнії (виявили ізольовано та в комбінації з іншими варіантами у 25,0 % контингенту) виникає у військовослужбовців із такими особистісними рисами, як тривожність ($p < 0,05$), дистимічність ($p < 0,01$), застрягання ($p < 0,01$). Агривно-астенічний варіант інсомнії (21,9 % осіб) асоціюється з ознаками акцентуації афективно-екзальтованого ($p < 0,01$) та емотивного ($p < 0,05$) типів. Для ідеаторно-румінативного (18,7 % контингенту) характерними рисами особистості є високі показники застрягання ($p < 0,05$), помірно виражені ознаки тривожності та педантичності ($p < 0,05$). В осіб (18,7 %) із високим рівнем схильності до циклотимічних коливань, афективної екзальтованості та збудливості ($p < 0,05$) визначили тенденцію до формування інвертованого варіанта інсомнії. Соматоформно-інкрустований варіант (діагностований у 15,6 %) характерний для військовослужбовців із низьким рівнем емотивності ($p < 0,05$) та високим рівнем демонстративності ($p < 0,05$), тривожності ($p < 0,05$).

4. Встановлені характеристики особистісного профілю чинних військовослужбовців ЗСУ із диссомнічними проявами неорганічного походження підтверджують наявність взаємного впливу, а також мають відмінності щодо клінічного маніфестування порівняно з особливостями у цивільних осіб. Це підтверджує модифікувальний вплив професійних вимог щодо проявів особистісних характеристик і їхню патопластичну модифікацію внаслідок перенесеного бойового стресу.

5. Виявлені в результаті дослідження характеристики особистісного профілю чинних військовослужбовців із диссомнічними проявами, особливості психопатогенезу, зв'язки та взаємовплив із клінічними типами диссомнії дають можливість для персоніфікації та оптимізації корекційних заходів, використовуючи психоосвітні та психотерапевтичні підходи.

Перспективи подальших досліджень. Розроблення й апробація персоніфікованої системи корекційних впливів із застосуванням психоосвітніх і психотерапевтичних підходів, використовуючи отримані в результаті цього дослідження дані щодо зв'язків характеристик особистісного профілю з клінічними типами диссомнії, відкривають можливість для оптимізації заходів з виявлення та корекції диссомнічних проявів у чинних військовослужбовців ЗСУ.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 02.09.2022

Після доопрацювання / Revised: 20.10.2022

Прийнято до друку / Accepted: 25.10.2022

Відомості про автора:

Гук Г. В., PhD-аспірант каф. психіатрії, психотерапії, загальної та медичної психології, наркології та сексології, Запорізький державний медичний університет, Україна.
ORCID ID: 0000-0003-2218-3314

Information about the author:

Guk G. V., MD, PhD-student of the Department of Psychiatry, Psychotherapy, General and Medical Psychology, Narcology and Sexology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Список літератури

- [1] Тютюнник Л. Л. Бойовий стрес та шляхи подолання його психотравмуючих наслідків. *Вісник Національного університету оборони України*. 2020. № 2. С. 106-115. <https://doi.org/10.33099/2617-6858-2020-55-2-106-115>
- [2] Trauma type as a risk factor for insomnia in a military population / J. A. Brownlow, E. A. Klingaman, K. E. Miller, P. R. Gehrman. *Journal of affective disorders*. 2022. Vol. 308. P. 65-70. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.04.018>
- [3] Danilevska N. V. Classification of stressful factors associated with COVID-19 pandemic and quarantine among Ukrainian military personnel. *Запорізький медичний журнал*. 2022. Vol. 24, N 1. P. 56-60. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2022.1.240366>
- [4] The relationship between military occupation and diagnosed insomnia following combat deployment / A. J. MacGregor et al. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM*. 2020. Vol. 16, Iss. 7. P. 1125-1132. <https://doi.org/10.5664/jcsm.8444>
- [5] Cognitive behavioral therapy for insomnia among active duty military personnel / M. R. G. Lee et al. *Psychological services*. 2021. Vol. 18, Iss. 1. P. 42-50. <https://doi.org/10.1037/ser0000340>
- [6] Блінов О. А. Бойова психічна травма : монографія. Київ : Талком, 2019. 700 с.
- [7] Рациборинська-Полякова Н. В., Семененко К. М. Особливості проявів диссомнії в учасників бойових дій. *Архів психіатрії*. 2018. Т. 24, № 4. С. 178-181.
- [8] Schmischek H. Fragebogen zur Ermittlung Akzentuierter Persönlichkeiten. *Psychiatrie, Neurologie und medizinische Psychologie*. 1970. Vol. 22, Iss. 10. P. 378.
- [9] Збірник методик для діагностики психологічної готовності військово-службовців військової служби за контрактом до діяльності у складі миротворчих підрозділів : методичний посібник / О. М. Кокун та ін. Київ : НДЦ ГП ЗСУ, 2011. 281 с.
- [10] Гук Г. В. Клінічно-діагностичний глосарій типології порушень сну у військовослужбовців Збройних Сил України. *Український вісник психоневрології*. 2021. Т. 29, Вип. 1. С. 12-16. <https://doi.org/10.36927/2079-0325-V29-iss1-2021-2>

References

- [1] Tutiunnyk, L. L. (2020). Boiovyy stres ta shliakhy podolannya yoho psykhotravmuuyuchykh naslidkiv [The combat stress and the ways to overcome its psychotraumatic effects]. *Visnyk Natsionalnoho universytetu obrony Ukrainy*, (2), 106-115. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.33099/2617-6858-2020-55-2-106-115>
- [2] Brownlow, J. A., Klingaman, E. A., Miller, K. E., & Gehrman, P. R. (2022). Trauma type as a risk factor for insomnia in a military population. *Journal of affective disorders*, 308, 65-70. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.04.018>
- [3] Danilevska, N. V. (2022). Classification of stressful factors associated with COVID-19 pandemic and quarantine among Ukrainian military personnel. *Zaporizhzhia Medical Journal*, 24(1), 56-60. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2022.1.240366>
- [4] MacGregor, A. J., Markwald, R. R., Dougherty, A. L., & Seda, G. (2020). The relationship between military occupation and diagnosed insomnia following combat deployment. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM*, 16(7), 1125-1132. <https://doi.org/10.5664/jcsm.8444>
- [5] Lee, M. R. G., Breistein, J., Hoyt, T., Stolee, J., Baxter, T., Kwon, H., & Mysliwiec, V. (2021). Cognitive behavioral therapy for insomnia among active duty military personnel. *Psychological services*, 18(1), 42-50. <https://doi.org/10.1037/ser0000340>
- [6] Blinov, O. A. (2019). *Boiova psikhichna travma* [Combat mental trauma]. Kyiv : Talkom. [in Ukrainian].
- [7] Ratsyborynska-Polyakova, N. V., & Semenenko, K. M. (2018). Osoblyvosti proiaviv dysomnii v uchasnykh boiovykh dii [Features of dysomnias in combatants]. *Arkhiv psykhiatrii*, 24(4), 178-181. [in Ukrainian].
- [8] Schmischek, H. (1970). Fragebogen zur Ermittlung Akzentuierter Persönlichkeiten. *Psychiatrie, Neurologie und medizinische Psychologie*, 22(10), 378.
- [9] Kokun, O. M., Pishko, I. O., Lozinska, N. S., Kopanytsya, O. V., & Malkhazov, O. R. (2011). *Zbirnyk metodyk dlia diahnostryky psykholo-hichnoi hotovnosti viiskovosluzhbovtziv viiskovoi sluzhby za kontraktom do diialnosti u skladi myrotvorchykh pidrozdiliv* [Collection of methods for diagnostics of psychological readiness of military personnel to contract military service for activities within peacekeeping units]. Kyiv : NDC HP ZSU. [in Ukrainian].
- [10] Guk, G. V. (2021). Klinichno-diahnostychnyi hlosariy typhologii porushen snu u viiskovosluzhbovtziv Zbroinykh Syl Ukrainy [Clinical-Diagnostic Glossary of the Typology of Sleep Disorders in Servicemen of the Armed Forces of Ukraine]. *Ukrainskyi visnyk psykhonevrologii*, 29(1), 12-16. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.36927/2079-0325-V29-iss1-2021-2>

Вплив екстракту горіха волоського вуглекислотного на адгезивну активність збудників ранової інфекції

I. В. Можаяєв ^{1,A,B,C}, В. Ю. Євсюкова ^{1,B-D}, І. І. Торяник ^{1,C}, В. В. Мінухін ^{1,E},
Н. М. Поліщук ^{2,D,E}, Д. Л. Кирик ^{3,F}

¹Інститут мікробіології і імунології імені І. І. Мечникова НАМН України, м. Харків, ²Запорізький державний медичний університет, Україна,
³Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

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

Ключові слова:
екстракт
рослинний, горіх
волоський, адгезія,
збудники гнійно-
запальних інфекцій.

Запорізький
медичний журнал.
2023. Т. 25, № 2(137).
С. 158-163

*E-mail:
victoria.yevsyukova@
gmail.com

Мета роботи – вивчення впливу 3 % екстракту горіха волоського вуглекислотного (ЕГВВ) на адгезивні властивості грам-позитивних і грамнегативних мікроорганізмів.

Матеріали та методи. Об'єкт дослідження – 3 % ЕГВВ, музейні штами колекції ATCC і клінічні культури мікроорганізмів: *A. baumannii*, *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *C. albicans*. Як субстрат адгезії використали нативні формалінізовані еритроцити людини 0(I) групи крові Rh «+». З кожного зразка готували препарат-мазок, який забарвлювали за методом Романовського-Гімзи. За результатами мікроскопії мазків розраховували індекс адгезивності мікроорганізмів (ІАМ).

Результати. Попереднє вивчення здатності до адгезії музейних і клінічних штамів мікроорганізмів показало: всі культури мали високоадгезивні властивості. Додавання 3 % ЕГВВ значно пригнічувало їхні адгезивні властивості. Так, у дослідженнях з музейними штамми виявили, що ІАМ *S. aureus* знизився на 59,47 %, *K. pneumoniae* – на 59,17 %, *E. coli* – на 56,32 %, *P. aeruginosa* – на 48,70 %, *A. baumannii* – на 49,77 %, *C. albicans* – на 51,59 %. В експериментах визначили зниження ІАМ усіх клінічних штамів мікроорганізмів: *S. aureus* – на 55,00 %, *K. pneumoniae* – на 53,50 %, *E. coli* – на 53,54 %, *P. aeruginosa* – на 49,04 %, *A. baumannii* – на 50,42 %, *C. albicans* – на 53,13 %.

Висновки. Результати вивчення адгезивної активності 3 % ЕГВВ дають підстави зробити висновок про високу здатність інгібувати адгезивну активність музейних і клінічних штамів, збудників гнійно-запальних інфекцій (*S. aureus*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, *E. coli*, *C. albicans*), запобігає формуванню бактеріальної біоплівки. Ці властивості свідчать про перспективність наступного вивчення біологічних властивостей ЕГВВ і створення на його основі нового протимікробного препарату для лікування гнійно-запальної інфекції.

Key words:
walnut, plant
extracts adhesion,
causative agents
of purulent-
inflammatory
infections.

Zaporozhye
medical journal
2023; 25 (2), 158-163

Effect of walnut extract supplemented with carbon dioxide on adhesive activity of agents causing wound infection

I. V. Mozhaiev, V. Yu. Yevsyukova, I. I. Torianyk, V. V. Minukhin, N. M. Polishchuk, D. L. Kyryk

The aim: to study the effect of 3 % carbon dioxide walnut extract (CDWE) on the adhesive properties of gram-positive and gram-negative microorganisms.

Materials and methods. The objects of the study – 3 % CDWE, museum strains of the ATCC collection and clinical cultures of microorganisms: *A. baumannii*, *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *C. albicans*. Native and formalinized human erythrocytes of 0(I) Rh-positive blood group were used as a substrate for adhesion. A smear was prepared from each sample, which was stained by the Romanovsky-Giemsa method. According to the results of smear microscopy, the adhesion index of microorganisms (AIM) was calculated.

Results. A preliminary study of the adhesion ability of museum and clinical strains of microorganisms revealed that all cultures possessed highly adhesive properties. The addition of 3 % CDWE significantly inhibited their adhesive properties. Thus, in studies with museum strains, it was found that the AIM of *S. aureus* was decreased by 59.47 %, *K. pneumoniae* – by 59.17 %, *E. coli* – by 56.32 %, *P. aeruginosa* – by 48.70 %, *A. baumannii* – by 49.77 %, *C. albicans* – by 51.59 %. In the experiments, a decrease in AIM of all clinical strains of microorganisms was detected: *S. aureus* – by 55.00 %, *K. pneumoniae* – by 53.50 %, *E. coli* – by 53.54 %, *P. aeruginosa* – by 49.04 %, *A. baumannii* – by 50.42 %, *C. albicans* – by 53.13 %.

Conclusions. The results gained from the study of the 3 % CDWE effect on the adhesive activity collectively suggest its high ability to inhibit the adhesive activity of museum and clinical strains of purulent-inflammatory infections (*S. aureus*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, *E. coli*, *C. albicans*) and prevent the formation of a bacterial biofilm. These properties indicate potential benefits from further study on the biological properties of CDWE and the development of new antimicrobial drugs based on it for the treatment of purulent-inflammatory infections.

Актуальним і перспективним напрямом сучасної мікробіології є вивчення адгезії мікроорганізмів – складного багатокомпонентного процесу, що забезпечує колонізацію мікроорганізмами будь-яких щільних субстратів, включаючи тканини тіла та поверхні різноманітних девайсів, імплантованих в організм людини. Зважаючи на

вплив на здоров'я пацієнта, адгезія – негативне явище, що є «пусковим механізмом» виникнення інфекційного процесу [1–3].

Складний багатофакторний процес прикріплення бактерій до епітеліоцитів передбачає неспецифічні фізико-хімічні зв'язки та взаємодії між комплементарними

молекулами на клітинних поверхнях. Комплементарні взаємодії, на відміну від фізико-хімічних, утворюють міцніші зв'язки та забезпечують необхідне зв'язування мікроорганізмів з епітеліоцитами. Ефективна адгезія, особливо умовнопатогенних бактерій, є першим кроком успішної колонізації та утворення багаточарових біоплівки із щільним матриксом, який є непроникним для терапевтичних концентрацій антибіотиків та антисептичних речовин [4]. У результаті цих процесів забезпечується тривале збереження клітинної популяції в біоплівці та виникнення резистентності збудників інфекційних процесів до різноманітних протимікробних засобів.

Нині чимало уваги приділяють вивченню процесів адгезії збудників ранової інфекції. З-поміж них домінують такі умовнопатогенні мікроорганізми, як *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*. Ці мікроорганізми можуть швидко набувати антибіотикорезистентності та спричиняти спалахи внутрішньолікарняної інфекції. Саме це зумовило внесення Всесвітньою організацією охорони здоров'я названих збудників до списку пріоритетних щодо розроблення та створення нових антибактеріальних препаратів [5]. Разом із тим, привертає увагу збільшення кількості випадків розвитку ранової інфекції, що зумовлена грибами роду *Candida*. Це пов'язано з широким і нераціональним використанням антибактеріальних, кортикостероїдних, цитостатичних препаратів, а також відсутністю концепції одночасного призначення антибіотиків і протигрибкових препаратів із профілактичною метою [3].

Тому актуальним є пошук нових речовин, передусім рослинного походження, що мали б низку переваг перед синтетичними засобами та впливали на адгезивні властивості мікроорганізмів і процеси адгезії загалом.

Останніми роками увагу дослідників привертає горіх волоський – *Juglans regia* L. (ГВ) (родина горіхові *Juglandaceae*), який здавна широко використовують у народній медицині [6]. Так, група вчених з Іспанії та Португалії довела антиоксидантні й антимікробні властивості екстракту зеленого лушпиння волоського горіха [7]. Вчені з Ірану показали високу антибактеріальну ефективність спиртового екстракту листя ГВ щодо клінічних штамів *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Proteus vulgaris*, *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus*, що виділені з інфікованих опікових ран [8]. У роботах багатьох науковців описана протизапальна, нейропротекторна, антиоксидантна й антипроліферативна дія екстрактів різних тканин волоського горіха (ядро, шкаралупа, лушпиння, кора, корінь, листя та перетинка) [9–15]. Так, наприклад, зелене лушпиння та листя, що традиційно застосовували в іранській народній медицині для лікування інфекційних хвороб, – багате джерело фенольних сполук, як-от флавоноїдів, фенольних кислот і нафтохінонів, що можуть поглинати вільні радикали [16].

Зазначимо, що фітохімічний профіль екстракту ГВ може змінюватися залежно від географічної зони, де виростає ця рослина, тобто хімічний склад *J. regia* чітко пов'язаний із сортом і кліматичною зоною [17]. Крім того, відомої нині інформації недостатньо для розуміння про-

цесів впливу екстракту горіха волоського, вирощеного на території України, на біологічні властивості мікроорганізмів, зокрема на адгезивні властивості бактерій.

Мета роботи

Вивчення впливу 3 % екстракту горіха волоського вуглекислотного на адгезивні властивості грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів.

Матеріали і методи дослідження

Об'єкти дослідження – культури мікроорганізмів і комерційний препарат «СК-CO2 екстракт горіха волоського, *Juglans regia* Extract» (BERRE, Україна), виготовлений із сировини, що вирощена на території України, й отриманий методом надкритичної екстракції вуглекислим газом (CO₂). Препарат являв собою маслянисту масу коричневого кольору та, за даними виробника, як основну діючу речовину містив юглон. Як препарат порівняння обрали мірамистин – антисептик, ефективний щодо низки патогенних мікроорганізмів: бактерій, вірусів, грибової флори, найпростіших. Широкий спектр протимікробної дії, низька токсичність, відсутність подразнювальної дії (на шкіру та слизові оболонки) сприяють успішному застосуванню мірамистину для профілактики та лікування інфекцій [18].

Для досліджень використали 3 % екстракт горіха волоського та музейні тест-штами типових культур Інституту мікробіології і імунології імені І. І. Мечникова: *Acinetobacter baumannii* ATCC 19606, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Klebsiella pneumoniae* K-7 NCTC 9127, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Candida albicans* ATCC 885-653. Крім того, використали клінічні штами мікроорганізмів, що виділені з гнійного ексудату ран від хворих із різними гнійно-запальними станами під час перебування в хірургічних стаціонарах. Клінічні ізоляти характеризувалися резистентністю до певних груп протимікробних препаратів. Так, *S. aureus* стійкий до бензилпеніциліну, цефокситину, ципрофлоксацину, левофлоксацину, амікацину, гентаміцину; *E. coli* – до ампіциліну, ампіцилін-клавуланової кислоти, цефтріаксону, цефотаксиму, цефтазидиму, цефепіму, ертапенему, норфлоксацину, амікацину, гентаміцину; *K. pneumoniae* – до ампіциліну, ампіцилін-клавуланової кислоти, цефтріаксону, цефотаксиму, цефтазидиму, цефепіму, меропенему, ципрофлоксацину, амікацину, гентаміцину, тигецикліну; *P. aeruginosa* – до цефтазидиму, цефепіму, меропенему, іміпенему, ципрофлоксацину, тобраміцину; *A. baumannii* – до меропенему, іміпенему, ципрофлоксацину, амікацину, гентаміцину; *C. albicans* – до кетоконазолу, ністатину, флуконазолу.

Під час дослідів використали добові культури бактерій, з яких готували суспензії густиною 10⁹ КУО/мл. Як субстрат адгезії застосували нативні формалінізовані еритроцити людини (в концентрації 10⁸/мл) 0(I) групи крові Rh «+», як антикоагулянт – гепарин (3 ОД/1,0 мл) [19]. У пробірці для дослідів вносили по 0,5 мл суспензії еритроцитів і бактерій, по 0,25 мл екстракту. Отриману суміш інкубували 30 хвилин за температури 37 °С, подеколи струшуючи. Як контроль замість екстракту

Таблиця 1. Адгезивні властивості штамів мікроорганізмів в умовах дії 3 % екстракту горіха волоського вуглекислотного

№ з/п	Культура мікроорганізмів	Індекс адгезивності мікроорганізмів		
		Контроль	У результаті дії 3 % ЕГВВ	В результаті дії мірамістину
1	<i>S. aureus</i> ATCC 25923	4,60 ± 0,26	1,91 ± 0,27 ^{1,2}	2,98 ± 0,40
2	<i>S. aureus</i> *	4,77 ± 0,42	2,15 ± 0,35 ^{1,2}	3,10 ± 0,35
3	<i>E. coli</i> ATCC 25922	4,71 ± 0,47	2,03 ± 0,30 ^{1,2}	2,86 ± 0,44
4	<i>E. coli</i> *	4,61 ± 0,39	2,27 ± 0,35 ^{1,2}	2,83 ± 0,32
5	<i>K. pneumonia</i> K-7 NCTC 9127	4,66 ± 0,37	1,90 ± 0,24 ^{1,2}	2,93 ± 0,34
6	<i>K. pneumonia</i> *	4,85 ± 0,42	2,29 ± 0,33 ^{1,2}	2,96 ± 0,26
7	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	4,65 ± 0,45	2,47 ± 0,27 ^{1,2}	2,95 ± 0,28
8	<i>P. aeruginosa</i> *	4,69 ± 0,48	2,57 ± 0,21 ^{1,2}	3,10 ± 0,45
9	<i>A. baumannii</i> ATCC 19606	4,39 ± 0,55	2,27 ± 0,29 ^{1,2}	3,06 ± 0,41
10	<i>A. baumannii</i> *	4,64 ± 0,56	2,14 ± 0,24 ^{1,2}	3,15 ± 0,43
11	<i>C. albicans</i> ATCC 885-653	4,84 ± 0,44	2,35 ± 0,36 ^{1,2}	3,33 ± 0,32
12	<i>C. albicans</i> *	4,64 ± 0,56	2,14 ± 0,43 ^{1,2}	3,11 ± 0,34

*: клінічний штам мікроорганізму; p ≤ 0,5; 1: Uf ≤ Ust при p = 0,05 порівняно з показником референтного препарату; 2: Uf ≤ Ust при p = 0,05 порівняно з контролем.

використали суміш еритроцитів і бактерій у стерильному фосфатному буфері. Після завершення часу експозиції видаляли неадгезовані бактеріальні клітини шляхом промивання еритроцитів фосфатно-сольовим буфером і центрифугування впродовж 5 хвилин при 1000 об/хв. З кожного зразка, у тому числі з контрольного, готували препарат-мазок, який висушували, фіксували розчином Май-Грюнвальда та забарвлювали за методом Романовського-Гімзи.

Показники процесу адгезії мікроорганізмів до еритроцитів встановили, вивчивши не менше ніж 100 еритроцитів у 10 полях зору за допомогою світлової мікроскопії. За результатами мікроскопії розраховували індекс адгезивності мікроорганізмів (ІАМ): ІАМ = СПА × 100 / КУЕ, де ІАМ – індекс адгезивності мікроорганізмів (середня кількість мікробних клітин, адгезованих на одному еритроциті), СПА – середній показник адгезії (середня кількість мікроорганізмів, що прикріпились до одного еритроциту), КУЕ – коефіцієнт участі еритроцитів в адгезії (відсоток еритроцитів, які мають на поверхні адгезовані мікроорганізми).

Згідно з критеріями оцінювання адгезивних властивостей, мікроорганізм вважали неадгезивними при значенні ІАМ ≤ 1,75, низькоадгезивним – при ІАМ від 1,76 до 2,50, середньоадгезивним – від 2,51 до 4,00, високоадгезивним – при ІАМ понад 4,00.

У кожній серії дослідів виконали 10 незалежних визначень. Статистичне опрацювання даних здійснили за допомогою комп'ютерної програми StatSoft Statistica V 5.0. Застосували метод варіаційного аналізу з визначенням середнього арифметичного (M), похибки середнього арифметичного (m) та критерію достовірності відмінностей. Відмінність середніх величин (M ± m) вважали статистично значущою при p ≤ 0,5.

Результати

Попереднє вивчення здатності до адгезії музейних тест-штамів *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, *E. coli*, *C. albicans* показало, що ці культури характеризуються високоадгезивними властивостями: ІАМ з різними культурами варіював від 4,39 ± 0,55 до 4,84 ± 0,44 (табл. 1). Разом із цим, додавання 3 % екстракту горіха волоського вуглекислотного (ЕГВВ)

значно пригнічувало адгезивні властивості цих мікроорганізмів.

Так, високий ступінь впливу екстракту визначили під час досліджень із тест-штамом *S. aureus* (ІАМ 1,91 ± 0,27) та представниками родини ентеробактерій: *K. pneumonia* та *E. coli* (ІАМ становив 1,90 ± 0,24 та 2,03 ± 0,30 відповідно). Тобто під впливом ЕГВВ ІАМ стафілококу знизився на 59,47 %, *K. pneumonia* – на 59,17 %, *E. coli* – на 56,32 %.

Щодо музейних культур *P. aeruginosa* та *A. baumannii*, то індекс адгезивності для цих штамів також став доволі низьким і дорівнював 2,47 ± 0,27 (зниження на 48,70 %) і 2,27 ± 0,29 (зниження на 49,77 %) відповідно. Аналогічні результати одержали під час досліджень із тест-штамом *C. albicans*.

Так, ІАМ в умовах дії екстракту становив 2,35 ± 0,36; це на 51,59 % менше, ніж вихідні показники. Зазначимо, що мірамістин також характеризувався доволі сильною антиадгезивною активністю щодо колекційних тест-штамів, але результати дослідження показали його недостатню ефективність порівняно з ЕГВВ.

Усі клінічні штами мікроорганізмів показали високу адгезивність в експериментах без екстракту: ІАМ із різними культурами варіював від 4,64 ± 0,56 до 4,64 ± 0,56. Додавання 3 % ЕГВВ значно знизило індекс адгезивності всіх клінічних штамів мікроорганізмів. Найбільшу активність досліджений екстракт мав щодо клінічного ізоляту *S. aureus*, ІАМ якого знизився з 4,77 ± 0,42 до 2,15 ± 0,35, тобто на 55,00 %. Майже в однаковому діапазоні зафіксовано зниження ІАМ *K. pneumonia* та *E. coli*: з 4,85 ± 0,42 до 2,29 ± 0,33 (на 53,50 %) у досліді із клібсієлюю та з 4,61 ± 0,39 до 2,27 ± 0,35 (на 53,54 %) – з кишковою паличкою.

Дещо нижчі показники ІАМ зафіксували для клінічних культур *P. aeruginosa* та *A. baumannii*. ІАМ псевдомонади знизився на 49,04 % та становив 2,57 ± 0,21, ацинетобактера – на 50,42 %, дорівнював 2,14 ± 0,24. Показник адгезивності *C. albicans* зменшився до 2,14 ± 0,43 – на 53,13 %.

Разом із цим, у дослідженнях із мірамістином виявили, що ІАМ із клінічними штамами варіював від 2,83 ± 0,32 (у дослідженнях з *E. coli*) до 3,15 ± 0,43 (з *A. baumannii*). Це свідчить про недостатню ефективність мірамістину порівняно з ЕГВВ.

Обговорення

Актуальність використання лікарських рослин незмірно зросла в останні десятиліття. Це пов'язано з високою активністю деяких компонентів рослин щодо клітин-збудників і меншим ступенем резистентності мікроорганізмів до рослинних речовин. Вивчення взаємодії вуглеводних компонентів поверхонь клітинних стінок прокариотів із біологічно активними речовинами рослин може дати інформацію для обґрунтування застосування рослинних препаратів під час лікування інфекційних захворювань. Безсумнівно є необхідність продовження вивчення впливу біологічно активних речовин рослин на структурні компоненти бактеріальних клітин.

Особливе занепокоєння медичної спільноти викликає феномен резистентності збудників гнійно-запальних інфекцій (ГЗІ) до антибіотиків, що вкрай обмежує використання антибактеріальних препаратів і негативно впливає на успіх лікування хворих хірургічних стаціонарів. Тому важливо дослідити, як вплине на адгезивну активність відомих збудників ГЗІ 3 % екстракт горіха волоського, адже відомо, що адгезія – один із важливих етапів прояву бактеріальної агресії.

Результати досліджень свідчать, що цей екстракт може суттєво пригнічувати адгезивну активність мікроорганізмів і музейних тест-штамів, і клінічних ізолятів, збудників ГЗІ: *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, *E. coli*, *C. albicans*. Порівняльний аналіз антиадгезивного ефекту 3 % ЕГВВ не виявив значні відмінності між референтними та клінічними штамми, але показники ІАМ клінічних штамів дещо вищі за параметри адгезивності музейних тест-штамів. Крім того, результати, що одержали в експериментах з препаратом порівняння – мірамистином, дають підстави зробити висновок про високу антиадгезивну активність екстракту. Отже, завдяки впливу на адгезивні властивості мікроорганізмів ЕГВВ може впливати на формування біоплівки, запобігаючи утворенню її структур. Цей факт підтверджено в роботі Rosaria Acquaviva et al., які довели, що ЕГВВ гальмує утворення стафілококами біоплівки, запобігаючи адгезії 50 % бактеріальних клітин [20].

Опубліковано чимало робіт, в яких на основі визначеної протимікробної активності ЕГВВ зробили тільки теоретичні висновки про те, що він може перешкоджати прикріпленню бактерій до субстрату. В доступній фаховій літературі не виявили роботи, в яких аналізували б антиадгезивну активність складових горіхових екстрактів. Тому мета першого етапу нашої роботи – отримання даних, що підтвердили б чи спростували наявність антиадгезивної дії ЕГВВ. Дані, що одержали, підтвердили припущення про такий вплив екстракту, але викликали закономірні питання про те, які саме складові екстракту запобігають адгезії мікроорганізмів і який механізм цього процесу.

Відомо, що юглон (5-hydroxy-1,4-naphthoquinone) належить до нафтохінонів, а отже є природною біологічно активною речовиною, що має виражену протимікробну активність [21]. Тому можна припустити, що він характеризується прямою пошкоджувальною дією на структури бактеріальної клітини, що відповідають за адгезію. Втім, необхідно пам'ятати, що до складу екстракту волоського горіха входять терпени (терпеноїди), які також мають антибактеріальну активність і можуть підсилювати про-

тимікробний ефект інших речовин. Так, E. Sieniawska et al. довели наявність цього ефекту в експериментах із використанням штамів *Mycobacterium tuberculosis* [22].

Найбільше опрацьована тема антибактеріальної та антиадгезивної активності флавоноїдів, на які багаті екстракти багатьох рослин, а не тільки волоського горіха, та котрі є низькомолекулярними поліфенольними сполуками, що здатні безпосередньо знищувати бактерії, інгібувати прикріплення бактерій, гальмувати експресію генів, відповідальних за міжбактеріальні зв'язки в біоплівках і синергічно активувати антибіотики [23,24].

Наведені факти обґрунтовують актуальність досліджень, що спрямовані на вивчення процесів бактеріальної адгезії та формування біоплівок в умовах дії складових екстракту волоського горіха. Розуміння цих процесів на молекулярному рівні дасть змогу розширити напрями ефективного використання цього препарату.

Висновки

1. Виявили, що 3 % екстракт горіха волоського вуглекислотний ефективно інгібує адгезивну активність музейних і клінічних штамів *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, *E. coli*, *C. albicans*.

2. Пригнічення 3 % екстрактом горіха волоського адгезивних властивостей клінічних штамів, збудників гнійно-запальних інфекцій (*S. aureus*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, *E. coli*, *C. albicans*), сприяє запобіганню формуванню бактеріальної біоплівки.

3. Результати вивчення адгезивної активності 3 % ЕГВВ дають підстави зробити висновок про перспективність продовження вивчення його біологічних властивостей і створення на його основі нового протимікробного препарату для лікування гнійно-запальних інфекцій.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні антибактеріальної, антифунгіцидної та антиадгезивної активностей усіх компонентів 3 % екстракту волоського горіха.

Фінансування

Дослідження виконано в рамках НДР ДУ «Інститут мікробіології та імунології імені І. І. Мечникова Національної академії медичних наук України»: «Створення комбінованого лікарського засобу протимікробної дії для лікування ран і ранової інфекції», № держреєстрації 0117U002279 (2017–2019).

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 05.09.2022

Після доопрацювання / Revised: 01.02.2023

Прийнято до друку / Accepted: 07.02.2023

Відомості про авторів:

Можаяв І. В., аспірант, ДУ «Інститут мікробіології та імунології імені І. І. Мечникова НАМН України», м. Харків.

ORCID ID: [0000-0003-2704-0232](https://orcid.org/0000-0003-2704-0232)

Євсюкова В. Ю., канд. мед. наук, старший дослідник, провідний науковий співробітник лабораторії протимікробних засобів, ДУ «Інститут мікробіології та імунології імені І. І. Мечникова НАМН України», м. Харків.

ORCID ID: [0000-0002-8688-6732](https://orcid.org/0000-0002-8688-6732)

Торяник І. І., д-р мед. наук, старший науковий співробітник, провідний науковий співробітник лабораторії вірусних інфекцій, ДУ «Інститут мікробіології та імунології імені І. І. Мечникова НАМН України», м. Харків.

ORCID ID: [0000-0001-6843-8808](https://orcid.org/0000-0001-6843-8808)

Мінухін В. В., д-р мед. наук, професор, директор ДУ «Інститут мікробіології та імунології імені І. І. Мечникова НАМН України», м. Харків.

ORCID ID: [0000-0002-9682-9686](https://orcid.org/0000-0002-9682-9686)

Поліщук Н. М., канд. мед. наук, доцент каф. мікробіології, вірусології та імунології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-9791-5818](https://orcid.org/0000-0002-9791-5818)

Кирик Д. А., д-р мед. наук, професор, зав. каф. мікробіології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ.

ORCID ID: [0000-0001-8521-3782](https://orcid.org/0000-0001-8521-3782)

Information about the authors:

Mozhaiev I. V., PhD student, State Institution "Institute of Microbiology and Immunology named after I. I. Mechnikov of the National Academy of Sciences of Ukraine", Kharkiv.

Yeysiukova V. Yu., MD, PhD., Senior Researcher, Leading Researcher of the Laboratory of Antimicrobial Agents, State Institution "Institute of Microbiology and Immunology named after I. I. Mechnikov of the National Academy of Sciences of Ukraine", Kharkiv.

Torjanyk I. I., MD, PhD, DSc, Senior Researcher, Leading Researcher of the Laboratory of Viral Infections, State Institution "Institute of Microbiology and Immunology named after I. I. Mechnikov of the National Academy of Sciences of Ukraine", Kharkiv.

Minukhin V. V., MD, PhD, DSc, Professor, Director, State Institution "Institute of Microbiology and Immunology named after I. I. Mechnikov of the National Academy of Sciences of Ukraine", Kharkiv.

Polishchuk N. M., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Microbiology, Virology and Immunology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Kyryk D. L., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Microbiology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv.

Список літератури

- [1] Фаустова М. О. Взаємозв'язок адгезивних та плівкоутворюючих властивостей *Staphylococcus* spp. – збудників інфекційно-запальних захворювань м'яких тканин щелепно-лицевої ділянки. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2021. Т. 21. № 2. С. 165-168. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.21.2.165>
- [2] Krachler A. M., Orth K. Targeting the bacteria-host interface: strategies in anti-adhesion therapy. *Virulence*. 2013. Vol. 4, Iss. 4. P. 284-294. <https://doi.org/10.4161/viru.24606>
- [3] Адгезивні властивості асоціації *Candida albicans* і *Staphylococcus aureus* / В. В. Мінухін, О. В. Кочнева, С. М. Граматюк, М. П. Сухомлин. *Вісник проблем біології і медицини*. 2013. Вип. 2. С. 89-91.
- [4] Біоплівки. Сучасний стан і перспективи антимікробної терапії / Н. О. Вринчану, Д. М. Дудікова, Н. І. Гринчук, В. В. Недашківська. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2019. Т. 13. № 5. С. 311-321. <https://doi.org/10.33250/13.05.311>
- [5] WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed. *World Health Organization*. 2017. URL: <https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>
- [6] Мінухін В., Казмірчук В., Торяник І. Лікарські композиції на основі настоянок/екстрактів горіхів чорного/волосякого у інфекційній патології ран та ранових ускладнень. *Medical sciences*. 2019. Т. 1. № 1. С. 59-69. <https://doi.org/10.30525/978-9934-588-15-0-68>
- [7] Influence of solvent on the antioxidant and antimicrobial properties of walnut (*Juglans regia* L.) green husk extracts / A. Fernández-Agulló et al. *Industrial Crops and Products*. 2013. Vol. 42, Iss. 1. P. 126-132 <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2012.05.021>
- [8] Comparison of Antibacterial Activities of Walnut (*Juglans Regia* L.) and Pine (*Pinus halepensis* Mill.) Leaves Alcoholic Extracts against Bacteria Isolated from Burn Wound Infections / Y. Nozohour et al. *Acta Microbiologica Hellenica*. 2019. Vol. 64, Iss. 2. P. 99-108.

- [9] Comparative Review on the Extraction, Antioxidant Content and Antioxidant Potential of Different Parts of Walnut (*Juglans regia* L.) Fruit and Tree / A. Jahanban-Esfahlan et al. *Molecules*. 2019. Vol. 24, Iss. 11. P. 2133. <https://doi.org/10.3390/molecules24112133>
- [10] The double effect of walnut septum extract (*Juglans regia* L.) counteracts A172 glioblastoma cell survival and bacterial growth / C. Genovese et al. *International Journal of Oncology*. 2020. Vol. 57, Iss. 5. P. 1129-1144. <https://doi.org/10.3892/ijo.2020.5130>
- [11] Antimicrobial, Antioxidant, and Cytotoxic Activities of *Juglans regia* L. Pellicle Extract / F. D'angeli et al. *Antibiotics*. 2021. Vol. 10, Iss. 2. P. 159. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10020159>
- [12] Protective effects of methanolic extract of *Juglans regia* L. leaf on streptozotocin-induced diabetic peripheral neuropathy in rats / D. Nasiry et al. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 2017. Vol. 17, Iss. 1. P. 476. <https://doi.org/10.1186/s12906-017-1983-x>
- [13] Dietary Supplementation of Walnut Partially Reverses 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine Induced Neurodegeneration in a Mouse Model of Parkinson's Disease / M. M. Essa et al. *Neurochemical Research*. 2015. Vol. 40, Iss. P. 1283-1293. <https://doi.org/10.1007/s11064-015-1593-2>
- [14] Protective effects of Walnut extract against amyloid β peptide-induced cell death and oxidative stress in PC12 cells / B. Muthaiyah et al. *Neurochemical Research*. 2011. Vol. 36, Iss. 11. P. 2096-2103. <https://doi.org/10.1007/s11064-011-0533-z>
- [15] *Juglans Regia* L. Leaf Extract Attenuates Diabetic Nephropathy Progression in Experimental Diabetes: An Immunohistochemical Study / D. Nasiry et al. *Iranian Journal of Medical Sciences*. 2019. Vol. 44, Iss. 1. P. 44-52.
- [16] Flavonoids in *Juglans regia* L. leaves and evaluation of in vitro antioxidant activity via intracellular and chemical methods / M. H. Zhao, Z. T. Jiang, T. Liu, R. Li. *Scientific World Journal*. 2014. P. 303878. <https://doi.org/10.1155/2014/303878>
- [17] The effects of cultivar and climate zone on phytochemical components of walnut (*Juglans regia* L.) / S. Wu et al. *Food and Energy Security*. 2020. Vol. 9, Iss. 2. P. 1-9. <https://doi.org/10.1002/fes3.196>
- [18] Береза Б. М., Гончар О. О., Зарицький О. М. До питання фізико-хімічної, мікробіологічної характеристики антисептиків Декаметоксину®, Декасану®, Мірамістину. *Вісник морфології*. 2016. Т. 22, № 2. С. 236-239.
- [19] Адгезивні властивості бактерій за впливу безклітинних екстрактів *Bifidobacterium bifidum* 1 та *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 / О. В. Книш, С. А. Колпак, М. С. Погоріла, Є. М. Бабич. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2020. Т. 20. Вип. 2. С. 129-134. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.20.2.129>
- [20] Antibacterial and anti-biofilm activities of walnut pellicle extract (*Juglans regia* L.) against coagulase-negative staphylococci / R. Acquaviva et al. *Natural product research*. 2021. Vol. 35, Iss. 12. P. 2076-2081. <https://doi.org/10.1080/14786419.2019.1650352>
- [21] PubChem Compound Summary for CID 3806, Juglone. National Center for Biotechnology Information. URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Juglone>
- [22] Natural Terpenes Influence the Activity of Antibiotics against Isolated *Mycobacterium tuberculosis* / E. Sieniawska et al. *Medical Principles and Practice*. 2017. Vol. 26, Iss. 2. P. 108-112. <https://doi.org/10.1159/000454680>
- [23] Cushnie T. P., Lamb A. J. Recent advances in understanding the antibacterial properties of flavonoids. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2011. Vol. 38, Iss. 2. P. 99-107. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2011.02.014>
- [24] Antibacterial activities of flavonoids: structure-activity relationship and mechanism / Y. Xie et al. *Current Medicinal Chemistry*. 2015. Vol. 22, Iss. 1. P. 132-149. <https://doi.org/10.2174/0929867321666140916113443>

References

- [1] Faustova, M. O. (2021). Vzaïmozv'язok adhezivnykh ta plivkoutvoriuyuchykh vlastyvostei *Staphylococcus* spp. – zbudnykiv infektsiyno-zapalnykh zakhvoriuvan myakyykh tkany shchelpno-lytsevoi dilianky [Relationship between adhesive and film-forming properties of *Staphylococcus* spp. – pathogens of infectious inflammatory diseases in soft tissues of jaw and facial area]. *Aktualni problemy suchasnoi medytsyny*, 21(2), 165-168. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.21.2.165>
- [2] Krachler, A. M., & Orth, K. (2013). Targeting the bacteria-host interface: strategies in anti-adhesion therapy. *Virulence*, 4(4), 284-294. <https://doi.org/10.4161/viru.24606>
- [3] Minukhin, V. V., Kochneva, O. V., Gramatiuk, S. M., & Sukhomlyn, M. P. (2013). Adhezivni vlastyvosti asotsiatsiyi *Candida albicans* i *Staphylococcus aureus* [Adhesive Properties of Association *Candida Albicans* and *Staphylococcus Aureus*]. *Visnyk problem biolohii i medytsyny*, (2), 89-91. [in Ukrainian].

- [4] Vrynchanu, N. O., Dudikova, D. M., Hrynychuk, N. I., & Nedashkivska, V. V. (2019). Bioplivky. Suchasnyi stan i perspektivy antymikrobnoi terapii [Biofilms. The current status and prospects of antimicrobial therapy]. *Farmakolohiia ta likarska toksykolohiia*, 13(5), 311-321. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.33250/13.05.311>
- [5] World Health Organization. (2017). *WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed*. <https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>
- [6] Minukhin, V., Kazmirchuk, V., & Toriannyk, I. (2019). Likarski kompozytsii na osnovi nastoianok/ ekstraktiv horikhiv chornoho/ voloskoho u infektsinii patolohii ran ta ranovykh uskladnen [Pharmaceutical compositions based on infusions/extracts of black walnuts/walnut in infectious pathology and wound healing complications]. *Medical sciences*, 1(1), 59-69. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.30525/978-9934-588-15-0-68>
- [7] Fernández-Agulló, A., Pereira, E., Freirea, M. S., Valentão, P., Andrade, B., González-Álvarez, J., & Pereira, J. A. (2013). Influence of solvent on the antioxidant and antimicrobial properties of walnut (*Juglans regia* L.) green husk extracts. *Industrial Crops and Products*, 42(1), 126-132. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2012.05.021>
- [8] Nozohour, Y., Golmohammadi, R., Mirnejad, R., Moghaddam, M. M., & Fartashvand, M. (2019). Comparison of Antibacterial Activities of Walnut (*Juglans Regia* L.) and Pine (*Pinus halepensis* Mill.) Leaves Alcoholic Extracts against Bacteria Isolated from Burn Wound Infections. *Acta Microbiologica Hellenica*, 64(2), 99-108.
- [9] Jahanban-Esfahlan, A., Ostadrahimi, A., Tabibiazar, M., & Amarowicz, R. (2019). A Comparative Review on the Extraction, Antioxidant Content and Antioxidant Potential of Different Parts of Walnut (*Juglans regia* L.) Fruit and Tree. *Molecules*, 24(11), 2133. <https://doi.org/10.3390/molecules24112133>
- [10] Genovese, C., Cambria, M. T., D'angeli, F., Addamo, A. P., Malfa, G. A., Siracusa, L., Pulvirenti, L., Anfuso, C. D., Lupo, G., & Salmeri, M. (2020). The double effect of walnut septum extract (*Juglans regia* L.) counteracts A172 glioblastoma cell survival and bacterial growth. *International Journal of Oncology*, 57(5), 1129-1144. <https://doi.org/10.3892/ijo.2020.5130>
- [11] D'Angeli, F., Malfa, G. A., Garozzo, A., Volti, G. Li, Genovese, C., Stivala, A., Nicolosi, D., Attanasio, F., Bellia, F., Ronsisvalle, S., & Acquaviva, R. (2021). Antimicrobial, Antioxidant, and Cytotoxic Activities of *Juglans regia* L. Pellicle Extract. *Antibiotics*, 10(2), 159. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10020159>
- [12] Nasiry, D., Khalatbary, A. R., Ahmadvand, H., Amiri, F. B. T., & Akbari, E. (2017). Protective effects of methanolic extract of *Juglans regia* L. leaf on streptozotocin-induced diabetic peripheral neuropathy in rats. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 17(1), 476. <https://doi.org/10.1186/s12906-017-1983-x>
- [13] Essa, M. M., Subash, S., Dhanalakshmi, C., Manivasagam, T., Al-Adawi, S., Guillemin, G. J., & Justin Thenmozhi, A. (2015). Dietary Supplementation of Walnut Partially Reverses 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine Induced Neurodegeneration in a Mouse Model of Parkinson's Disease. *Neurochemical Research*, 40(6), 1283-1293. <https://doi.org/10.1007/s11064-015-1593-2>
- [14] Muthaiyah, B., Essa, M. M., Chauhan, V., & Chauhan, A. (2011). Protective effects of walnut extract against amyloid beta peptide-induced cell death and oxidative stress in PC12 cells. *Neurochemical research*, 36(11), 2096-2103. <https://doi.org/10.1007/s11064-011-0533-z>
- [15] Nasiry, D., Khalatbary, A. R., Ahmadvand, H., & Talebpour Amiri, F. (2019). *Juglans Regia* L. Leaf Extract Attenuates Diabetic Nephropathy Progression in Experimental Diabetes: An Immunohistochemical Study. *Iranian journal of medical sciences*, 44(1), 44-52.
- [16] Zhao, M. H., Jiang, Z. T., Liu, T., & Li, R. (2014). Flavonoids in *Juglans regia* L. leaves and evaluation of in vitro antioxidant activity via intracellular and chemical methods. *Scientific World Journal*, 2014, 303878. <https://doi.org/10.1155/2014/303878>
- [17] Wu, S., Ni, Z., Wang, R., Zhao, B., Han, Y., Zheng, Y., Liu, F., Gong, Y., Tang, F., & Liu, Y. (2020). The effects of cultivar and climate zone on phytochemical components of walnut (*Juglans regia* L.). *Food and Energy Security*, 9(2). <https://doi.org/10.1002/fes3.196>
- [18] Bereza, B. M., Gonchar, O. O., & Zarytskyi, O. M. (2016). Do pytannia fizykokhimičnoi, mikrobiolohičnoi karakterystyky antyseptykiv deksametoksynu, dekasanu, miramistynu [To the question of physical and chemical, characteristics of antiseptics of decamethoxine®, decasan®, miramistin]. *Visnyk morfologii*, 22(2), 236-239. [in Ukrainian].
- [19] Knysh, O. V., Kolpak, S. A., Pohorila, M. S., & Babych, Ye. M. (2020). Adhezyvni vlastyvoli bakterii za vplyvu bezklytynnykh ekstraktiv *Bifidobacterium bifidum* 1 ta *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 [Adhesive properties of bacteria under the influence of bifidobacterium bifidum 1 and lactobacillus reuteri DSM 17938 cell-free extracts]. *Aktualni problemy suchasnoyi medytsyny*, 20(2), 129-134. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.20.2.129>
- [20] Acquaviva, R., D'Angeli, F., Malfa, G. A., Ronsisvalle, S., Garozzo, A., Stivala, A., Ragusa, S., Nicolosi, D., Salmeri, M., & Genovese, C. (2021). Antibacterial and anti-biofilm activities of walnut pellicle extract (*Juglans regia* L.) against coagulase-negative staphylococci. *Natural product research*, 35(12), 2076-2081. <https://doi.org/10.1080/14786419.2019.1650352>
- [21] National Center for Biotechnology Information (2023). PubChem Compound Summary for CID 3806, Juglone. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Juglone>
- [22] Sieniawska, E., Swatko-Ossor, M., Sawicki, R., Skalicka-Woźniak, K., & Ginalska, G. (2017). Natural Terpenes Influence the Activity of Antibiotics against Isolated Mycobacterium tuberculosis. *Medical principles and practice*, 26(2), 108-112. <https://doi.org/10.1159/000454680>
- [23] Cushnie, T. P., & Lamb, A. J. (2011). Recent advances in understanding the antibacterial properties of flavonoids. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 38(2), 99-107. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2011.02.014>
- [24] Xie, Y., Yang, W., Tang, F., Chen, X., & Ren, L. (2015). Antibacterial activities of flavonoids: structure-activity relationship and mechanism. *Current medicinal chemistry*, 22(1), 132-149. <https://doi.org/10.2174/0929867321666140916113443>

Стовбурові клітини в контексті кишкового канцерогенезу (огляд літератури)

М. А. Шишкін *

Запорізький державний медичний університет, Україна

Ключові слова:

стовбурові клітини, ракові стовбурові клітини, рак товстої кишки, дослідження стовбурових клітин.

Запорізький
медичний журнал.
2023. Т. 25, № 2(137).
С. 164-171

*E-mail:

shishkin.stomat@gmail.com

Мета роботи – проаналізувати останні відомості фахової літератури щодо стовбурових клітин загалом, інтестинальних стовбурових клітин зокрема, а також ракових стовбурових клітин у контексті кишкового канцерогенезу.

Протягом останнього десятиліття накопичено чимало даних, що підтверджують існування пулу ракових стовбурових клітин, їхнє значення в прогресуванні раку, резистентності до чинних схем лікування, а також у виникненні рецидивів. Ці клітини – невелика фракція ракових клітин, що ініціюють пухлинний ріст і спричиняють неоднорідність пухлинної тканини. Крім того, вони відрізняються значною резистентністю до впливу різних цитотоксичних факторів. Тому можливість виділення пулу ракових стовбурових клітин і подальшого таргетного впливу є вкрай важливою для забезпечення повної елімінації пухлини.

Вивчення інтестинальних стовбурових клітин завжди було в фокусі уваги дослідників біології стовбурових клітин, адже інтестинальні стовбурові клітини – приклад активної популяції клітин, що забезпечує регулярне швидке оновлення епітелію, який постійно зазнає впливу токсичних, бактеріальних та інших агресивних факторів. Відповідно, саме кишковий канцерогенез є зручною моделлю для вивчення ролі стовбурових клітин у туморогенезі.

Нині розрізняють дві основні схеми кишкового канцерогенезу, що визнають одночасно. Це так звані «bottom-up» та «top-down» напрями поширення трансформованих клітин. Першою обґрунтовано «bottom-up» схему, що, вочевидь, узгоджується із сучасними уявленнями щодо будови кишкових крипт. Деяко пізніше стали з'являтися повідомлення щодо можливості напрямку «top-down»: диференційовані клітини, розташовані в поверхневих відділах кишкових крипт, зазнаючи мутацій, можуть дедиференціюватись і повертатись до базальних відділів; можливе також патологічне підвищення рівня проліферації поверхневих епітеліоцитів, що призводить до збільшення площі люмінальної поверхні, формування заглиблень та імітації ними кишкових крипт.

У цьому огляді наведено останні дані щодо стовбурових клітин загалом, інтестинальних стовбурових клітин зокрема, а також ракових стовбурових клітин у контексті кишкового канцерогенезу. Також проаналізовано найновіші відомості фахової літератури щодо можливостей виділення пулу ракових стовбурових клітин у карциномах товстої кишки за допомогою молекулярних маркерів, пов'язані з цим труднощі та питання, що розкрито недостатньо.

Висновки. Не викликає сумнівів існування та значення ракових стовбурових клітин у карциномах. Доволі багато молекулярних маркерів ракових стовбурових клітин уже ідентифіковано та вивчено. Зазначимо, що певні аспекти ракових стовбурових клітин не можна оцінювати лише з одного боку, оскільки вони потребують різнобічного аналізу.

Key words:

stem cells, cancer stem cells, colon cancer, stem cell research.

Zaporozhye
medical journal
2023; 25 (2), 164-171

Stem cells in the context of colon carcinogenesis (a literature review)

M. A. Shyshkin

Aim. To analyze the latest literature data on stem cells in general, intestinal stem cells in particular, as well as cancer stem cells in the context of colon carcinogenesis.

Over the past decade, a significant amount of data confirming the existence of cancer stem cells, their importance in cancer progression, resistance to current treatment regimens, and the occurrence of relapses has been accumulated. These cells are a small fraction of cancer cells that initiate tumor growth and provide tumor tissue heterogeneity. In addition, these cells are distinguished by a significant resistance to effects of various cytotoxic factors. Therefore, the possibility of isolating cancer stem cells and further targeted action are highly important for enabling a complete tumor eradication.

A study on intestinal stem cells has always been in the focus of stem cell biology researchers' attention because intestinal stem cells are an example of an active cell population that provides regular rapid renewal of the epithelium, which is constantly exposed to toxic, bacterial, and other aggressive factors. Accordingly, colon carcinogenesis is a convenient model for studying the role of stem cells in tumorigenesis.

At the same time, there are two main current schemes of colon carcinogenesis, which are acknowledged – these are so-called “bottom-up” and “top-down” modes of transformed cell spreading. The “bottom-up” scheme was substantiated first, proving to be in good agreement with modern ideas about the structure of intestinal crypts. However, a little later, reports about the possibility of the “top-down” direction began to appear: differentiated cells located in the superficial parts of the intestinal crypts, undergoing mutations, could dedifferentiate and return to the basal parts; a pathological increase in the surface epithelial cells proliferation level was possible as well, leading to an increase in the luminal surface area, formation of grooves mimicking the intestinal crypts.

This review provides the latest data on stem cells in general, in particular on intestinal stem cells, as well as on cancer stem cells in the context of colon carcinogenesis. We also analyze the latest literature data on the possibility of isolating cancer stem cells in colon carcinomas using molecular markers, difficulties associated with this process, and issues that are still unresolved.

Conclusions. Today, there is no doubt about the existence and importance of cancer stem cells in carcinomas. Quite a lot of molecular markers of cancer stem cells have been identified and studied. It is worth noting that certain aspects of cancer stem cells can not be studied one-sidedly but require a multidimensional analysis.

Одна з найбільш характерних рис стовбурових клітин (СК) – здатність до асиметричного поділу, в результаті якого утворюється ще одна СК (ідентична материнській) і одна клітина, що буде набувати ознак диференціювання в певному напрямі [1]. Серед усіх СК принципово розрізняють тотипотентні (дочірні клітини можуть диференціюватися в напрямі будь-яких клітин тіла, включаючи оболонки ембріона та плаценту), плюрипотентні (дочірні клітини можуть диференціюватися в напрямі будь-яких клітин тіла, включаючи статеві), мультипотентні (дочірні клітини можуть диференціюватися у напрямі клітин однієї спеціалізованої тканини) й уніпотентні (їхні дочірні клітини яких можуть диференціюватися лише в напрямі одного типу клітин). Залежно від стадії розвитку організму розрізняють ембріональні СК (тоти- та плюрипотентні) та СК дорослих, які також називають соматичними СК (мульти- й уніпотентні) [2].

Ракові стовбурові клітини (РСК) – невелика фракція ракових клітин, що мають властивості стовбурових, зокрема здатні до асиметричного поділу. Згідно з теорією РСК, саме вони забезпечують розвиток та експансію раку аналогічно тому, як ембріональні та соматичні СК забезпечують генерацію звичайних гістологічних одиниць, тканин, органів [3]. Крім того, РСК характеризуються щонайменше двома властивостями: здатністю до самовідновлення популяції та до формування новоутворення. Асиметричний поділ забезпечує самовідновлення популяції, адже після кожного поділу РСК залишається одна нова РСК. Ці дочірні РСК, як правило, відрізняються низьким рівнем проліферації, що робить їх резистентними до широкого спектра цитотоксичних впливів (як-от до хіміотерапевтичних агентів і променевого впливу) і при цьому необмеженим потенціалом проліферації (кількості поділів). Разом це є визначальним фактором для підтримання клітинного складу популяції. Після кожного поділу РСК також формується одна клітина-попередник ракової клітини, що вже відрізняється високим рівнем проліферації; це, власне, і забезпечує ріст новоутворення. Отже, концепція РСК також є однією з інтерпретацій теорії пухлинної гетерогенності [3–5].

Перші повідомлення про ідею щодо існування РСК опубліковані майже 160 років тому [4], а наявність цих клітин вперше підтверджено в 1997 році в роботі D. Bonnet, J. E. Dick [6]. У контексті вивчення гострого мієлолейкозу дослідники здійснили низку експериментів трансплантації, що показали: лише поодинокі клітини зі значним потенціалом самовідновлення, ізольовані з матеріалу хворих на гострий мієлолейкоз, можуть ініціювати лімфопроліферативний процес у мишей породи Nude [6]. Дещо пізніше ці клітини ідентифіковані як клітини з фенотипом CD34+/CD38- (відомий фенотип гемопоетичних стовбурових клітин) [4]. Пізніше тумор-ініціювальні клітини з властивостями стовбурових виявили в низці солідних пухлин, зокрема в раку товстої кишки (РТК) [4,7–11]. Нині теорія РСК є основою розуміння біології клітин злоякісних пухлин [3].

РСК функціонують за тими самими клітинно-молекулярними механізмами, що і звичайні СК, крім системи контролю проліферації, яка, вочевидь, є дисрегульованою в РСК. Питання щодо походження РСК залишається дискусійним, але не викликає сумнівів збій у системі контролю клітинної проліферації як ініціаторна

подія. Опубліковано повідомлення щодо можливості формування РСК у результаті «злиття» ракових клітин і соматичних СК (cell-cell fusion), внаслідок перенесення генів між соматичними і раковими клітинами (gene transfer) або шляхом мутацій соматичних СК, що можуть виникати в умовах регенерації, хронічного запалення, інфекційного або токсичного впливу, збою метаболічних програм тощо [12,13].

Інтестинальні стовбурові клітини (ІСК) – дрібні недиференційовані клітини, що розташовані в базальних відділах кишкових крипт. Це соматичні СК, що є мультипотентними, – в процесі поділу утворюється одна дочірня СК та одна дочірня клітина, що здатна до проліферації та диференціювання в напрямі зрілого ентероциту, келихоподібної клітини або ж кишкового ендокриноциту. Процеси проліферації та диференціювання відбуваються паралельно з пересуванням дочірньої клітини, що дозріває, в напрямі поверхневих відділів кишкової крипти, а дочірня стовбурова клітина залишається в базальному відділі кишкової крипти. Зрілі диференційовані клітини знаходяться в межах верхньої третини крипти, а також на люмінальній поверхні слизової оболонки [14,15].

Вивчення кишкових крипт завжди було в фокусі уваги дослідників біології СК. Адже ІСК, вочевидь, є активною популяцією, що забезпечує регулярне швидке оновлення кишкового епітелію, який постійно зазнає токсичних, бактеріальних впливів, іноді – впливів інших агресивних зовнішніх факторів [14]. У 1974 році H. Cheng, C. P. Leblond ідентифікували ІСК в експерименті шляхом використання радіоміток Н-тимидином. Дослідники показали: саме клітини базальних відділів кишкових крипт діляться шляхом асиметричного поділу та є попередниками диференційованих клітин, що розташовані в поверхневих відділах кишкових крипт [16].

Нормальна слизова оболонка товстої кишки вкрита епітеліоцитами правильної форми, характеризується наявністю рівномірно розподілених нерозгалужених кишкових крипт [14]. Крипти в будові РТК характеризуються хаотичною архітектонікою, розгалуженістю, клітинним і ядерним поліморфізмом, виразною десмопластичною формою. Агресивні high-grade карциноми вирізняються щільними комплексами ракових клітин і залозистими структурами, що становлять менше ніж 50 % об'єму пухлинної тканини [15]. Здавалося б логічним, що туморогенез відбувається в криптах товстої кишки в напрямі «знизу вгору» (bottom-up fashion), через мутації безпосередньо СК та/або клітин-попередників, які знаходяться в процесі диференціювання [17]. Дослідження, засновані на цій концепції, розвивали теорію щодо походження аденоматозних неоплазій із базальних відділів кишкових крипт, коли трансформований епітелій поширюється в напрямках вгору і периферійно, щоб зрештою замінити нормальний епітелій [14,15,17,18].

Проте опубліковано результати досліджень, де обґрунтовано можливість напрямку «згори вниз» (top-down fashion) кишкового канцерогенезу [15,17,19–21]. Припущення ґрунтується на тому, що в різних кишкових неоплазіях, як-от поліпах, доволі часто визначають вогнищеві скупчення клітин, що активно проліферують, у поверхневих відділах утворень і на периферії. Якщо диспластичні зміни виявляють у поліпі вогнищеві, то ці

вогнища також зазвичай розташовані саме в поверхневих відділах [17]. За даними експериментальних робіт, де здійснили забарвлення радіоактивними нуклеотидами, групи клітин, що активно проліферують, візуалізовані в поверхневих відділах товстокишкових поліпів. Враховуючи звичайний 4–6-денний період міграції клітин від базальних до поверхневих відділів крипт, припустили, що ріст пухлини зумовлений патологічним збільшенням рівня проліферації поверхневого епітелію [15].

Отже, на ранніх етапах туморогенезу клітини базальних відділів крипт залишаються «нормальними», а диспластично змінені клітини визначають уже в поверхневому епітелії. Ці диспластичні клітини зазвичай характеризуються порушеннями експресії гена *APC*, роль якого в кишковому канцерогенезі вже доволі добре вивчено, а також низки інших генів, що можуть бути залучені до неопластичного процесу [17]. Також у фаховій літературі наведено гіпотезу, що визначає такий шлях: клітини базальних відділів кишкових крипт зазнають мутацій, але змінюють свій фенотип лише в процесі диференціювання і, відповідно, пересування в напрямі поверхневих відділів. Саме тому вони візуалізуються вже в поверхневих відділах новоутворень [19]. Гістологічно привертає увагу те, що в будові поліпів та інших пухлин товстої кишки зазвичай більшою є кількість отворів крипт, ніж їхніх базальних відділів. Очевидно, це пов'язано з розгалуженням. Утворення розгалужень, а отже й численних отворів крипт, пояснюється значною акумуляцією клітин поверхневого епітелію, що активно проліферують; це призводить до формування численних інвагінацій. У результаті формування інвагінацій поверхневий епітелій може локалізуватися в заглибленні, що імітує розташування диспластичних клітин у базальних відділах кишкових крипт [20]. Є припущення щодо міграції поверхневих епітеліоцитів у зворотному напрямі, тобто в напрямі базальних відділів крипт, що може відбуватися через пошкодження генетичного апарату [21].

Отже, нині є дві провідні теорії походження диспластично змінених клітин у кишкових неоплазіях – «bottom-up» та «top-down». Кожна з них обґрунтована сучасними уявленнями щодо ІСК, дисплазії та кишкового канцерогенезу. Втім, наукові дискусії продовжуються, зазвичай вважають імовірним функціонування обох шляхів [15, 17].

Нині в фокусі уваги більшості дослідників кишкового канцерогенезу перебуває саме концепція РСК як ініціаторів пухлинного росту [2–5, 7, 8, 13, 15, 17–21], оскільки виділення пулу цих клітин дає змогу не тільки обґрунтувати теоретичні основи канцерогенезу, але й розв'язати низку важливих у практичному аспекті питань. Доведено наявність достовірних кореляцій між відносною площею РСК і прогнозом виживаності хворих на рак товстої кишки [4]. Втім, теоретичне обґрунтування цих кореляцій потребує продовження досліджень залучених молекулярно-генетичних механізмів. Активно вивчають також питання щодо можливості таргетної терапії РТК, спрямованої саме на РСК, що є перспективною, зважаючи на можливість суттєвого підвищення показників виживаності хворих [2, 5, 10, 11].

Досі не встановлено стандарт виділення пулу РСК у РТК, що пов'язано з широким спектром маркерів цих клітин, які не є специфічними. По-перше, немає одного

маркера, що дав би змогу ідентифікувати тільки РСК і не визначали б в інших СК, включаючи гемопоетичні, ембріональні, мезенхімальні СК, а також у клітинах-попередниках, які лише набувають ознак диференціювання. По-друге, власне ракові клітини також можуть характеризуватися наявністю молекул, маркерних для РСК та інших СК, що пояснюють їхніми унікальними властивостями іморталізації, почасти – епітеліально-мезенхімальною трансформацією. Тому зазвичай використовують панель маркерів, що є найбільш специфічними (за даними попередніх досліджень) для РСК карциноми конкретної локалізації [3]. Експресію цих маркерів частіше за все вивчають імуногістохімічним методом та/або методом проточної цитометрії. Проточна цитометрія з використанням специфічних маркерів дає змогу не тільки візуалізувати РСК, але й фізично відокремити їх від інших клітин. Надалі ці відокремлені клітини зазвичай тестують *in vitro* або ж використовують в експерименті, зокрема вводять шляхом ін'єкцій мишам породи Nude для дослідження туморогенності [4].

Надалі наведено маркери, що найчастіше (за даними проаналізованої наукової літератури) включають у панель дослідження РСК у кишковому канцерогенезі.

Lgr5 (leucine rich repeat containing G protein-coupled receptor 5) – найвідоміший маркер ІСК. Ген *Lgr5* є одним із таргетних генів Wnt-канонічного каскаду, відіграє ключову роль у підтриманні стовбурових властивостей клітин базальних відділів кишкових крипт. В експерименті на трансгенних мишах встановлено: експресія *Lgr5* властива клітинам базальних відділів кишкових крипт, що здатні до самовідновлення та диференціювання в напрямі зрілих ентоцитів кількох видів [22].

Раніше *Lgr5* класифікували до так званих орфанних рецепторів, тобто рецепторів, що не мають лігандів (або ці ліганди не відомі). Але нині ліганди *Lgr5* вже відомі: це R-спондини, зв'язування яких є одним зі шляхів активації Wnt-канонічного каскаду. Виходячи з того, що зв'язування цих рецепторів активує зазначений каскад, а однією з мішеней того самого каскаду є ген *Lgr5*, формується так звана схема автоматичного підсилення стовбуровості (automatic amplification circuit to maintain stemness); по суті, це замкнуте коло, що спричиняє постійний рівень високої проліферативної активності ІСК [22]. Дослідження J. Drost et al. показали, що ізольовані *Lgr5*+ клітини мають властивості стовбурових [23], а в роботі M. Matano et al. виявили навіть, що поодинокі *Lgr5*+ клітини здатні до створення кишкового органоїда в умовах 3D-культури [24].

Є чимало публікацій щодо асоціації експресії *Lgr5* із кишковим канцерогенезом [25–27]. Активація Wnt-канонічного каскаду мутаціями *APC* та/або β-катеніну зазвичай є ініціаторною подією шляху кишкового канцерогенезу, що також відомий як послідовність «аденома – карцинома». Делеції *APC* зазвичай призводять до трансформації СК і клітин-попередників. Ah-Cre+ кишкові епітеліоцити також здатні до диспластичних змін, але здебільшого вони не відбуваються. Однак спостерігають диспластичні зміни саме в *Lgr5*+ ІСК і клітинах-попередниках, що також відрізняються аномально високими показниками експресії β-катеніну. Ці *Lgr5*+ ІСК називають також активними ІСК. Вважають, що саме вони дають початок диспластично зміненим та атипичним епітеліоцитам [27].

Загалом концепція Lgr5+ IСК узгоджується з «bottom-up» теорією кишкового канцерогенезу, адже Lgr5+ клітини розташовуються тільки в базальних відділах кишкових крипт. Із цим погоджуються переважна більшість дослідників Lgr5. Втім, знайдено і контраргументи [22,25,27]. Fumagalli A. et al. обґрунтували можливість пластичності Lgr5- зрілих ентероцитів, що можуть дедиференціюватися в Lgr5+ клітини, змінювати свою локалізацію в межах крипти та бути ініціаторами пухлинного росту шляхом активації Wnt-канонічного каскаду опосередковано NF- κ B-сигнальним каскадом. Ці дані підтримують «top-down» теорію кишкового канцерогенезу [26].

Нині немає сумнівів, що Lgr5 є маркером IСК і виконує свою роль шляхом активації Wnt-канонічного сигнального шляху [22].

CD44 – багатфункціональний мембранний глікопротеїн, рецептор гіалуронової кислоти, остеопоніну та деяких інших молекул, що в значній кількості наявні в нішах СК [28]. Зауважимо, що саме CD44 є першою ідентифікованою маркерною молекулою PCK, зокрема йдеться про CD34+/CD38- фенотип СК лейкемії [4]. В експериментальних роботах показано, що CD44+ клітини є тумор-ініціювальними в ксенотрансплатах: CD44+ клітини мають властивості СК, тобто кожна окрема CD44+ клітина здатна до самовідновлення та диференціювання з формуванням пухлини в ксенотрансплататі, аналогічній первинній пухлині [29].

Крім PCK, експресія CD44 також властива ембріональним СК, СК дорослих і навіть деяким клітинам-попередникам, включаючи клітини-попередники слизової товстої кишки. Є ціле сімейство молекул CD44, що включає варіантні (v) ізоформи цих молекул, які утворюються шляхом альтернативного сплайсингу [28]. Найбільш дослідженим у контексті PTK є ізоформа CD44v6, яку частіше визначають у пухлинах пізніх стадій, її експресія, що зростає, вірогідно корелює з погіршенням прогнозу. Відомо, що CD44v6 зв'язує фактор росту гепатоцитів (HGF) і судинно-ендотеліальний фактор росту (VEGF), який є пусковим фактором активації Ras-протеїну та неангіогенезу в карциномі. Наступні альтерації внутрішньоклітинних сигнальних каскадів (активація MAPK-, Wnt- та / або PI3K/Akt-каскадів) зумовлюють реалізацію тумор-ініціювальних властивостей клітин [30].

CD133 (молекула також відома як **промінін-1**) також є багатфункціональним трансмембранним глікопротеїном, що залучений до регулювання клітинного метаболізму, аутофагії, апоптозу, а також реалізації стовбурового фенотипу, туморогенезу, хіміє- та радіорезистентності [31].

Експресію CD133 вважають найбільш специфічним біологічним маркером PCK у карциномах товстої кишки [4]. В експерименті показано, що CD133+ клітини PTK людини здатні до ініціації пухлинного росту в організмі імунodefіцитних мишей [32]. Встановили також, що CD133+ клітини можуть становити до 2% від усіх клітин PTK і зазнають елімінації інгібітором інтерлейкіну-4. Ізольовані CD133+ клітини PTK можуть самовідновлюватися, їм властива багатолінійна диференціація [33]. В експериментальних роботах на трансгенних мишах показано: CD133+ клітини є інтестинальними стовбуровими клітинами, що трансформуються в неоплас-

тичні, набуваючи експресії мутантного β -катеніну [32]. У фаховій літературі наведено, що експресія CD133+ властива не лише PCK карцином товстої кишки, але і PCK карцином інших локалізацій [31,34,35].

CD24, також відомий як термостабільний антиген (**HAS** – hear stable antigen), – сіалоглікопротеїн, експресію якого виявляють на поверхні більшості В-лімфоцитів, а також на поверхні диференціювальних нейробластів. Відомо, що CD24 зазнає інтенсивного тканинноспецифічного глікозилування та відіграє важливу роль в адаптивній імунній відповіді, запаленні, аутоімунній патології, а також у злоскісній трансформації [36]. Експресію цього маркера виявили в деяких карциномах, включаючи PTK [37–39]. Уперше експресію CD24 визначили в карциномі молочної залози, встановили, що CD24^{low} субпопуляція ракових клітин, які мають CD44+ та/або ESA+ фенотип, характеризується вищим туморогенним потенціалом порівняно з CD24+ клітинними субпопуляціями [37]. Пізніше CD24+ фенотип визнано маркером PCK раку яєчників і раку підшлункової залози [38,39].

Щодо PTK у низці досліджень встановили кореляції між експресією CD24 і ступенем диференціювання пухлини (з більшою експресією прямо корелює нижчий ступень диференціювання, переважно низько- та недиференційовані пухлини PTK характеризуються значущими показниками експресії маркера). Багато дослідників пропонують його як маркер PCK для карцином товстої кишки [4,7,15,36,37]. Сучасні відомості свідчать, що CD24 відіграє різну роль у карциномах різних локалізацій і різного гістологічного типу. Втім, більшість питань щодо механізмів функціонування цієї молекули залишаються відкритими, і це вказує на необхідність наступних досліджень у цьому напрямі [36–39].

CD26, також відомий як **дипептидилпептидаза-4**, – мембранний фермент, що здатний до гідролізу пептидного зв'язку С-кінця проліну [40]. Доведено, що CD26+ субпопуляція клітин PTK здатна до ініціації пухлинного росту та метастазування в печінку [4]. Також в експериментальних роботах виявлено, що пригнічення експресії CD26 у CD26+ клітинах зменшує їхні інвазивні властивості, здатність до міграції та ініціації пухлинного росту. Ця альтерація асоціювалася зі зниженням експресії маркерів епітеліально-мезенхімальної трансформації та фосфориліацію CD29, про що буде сказано далі. Зазначимо, що введення хіміотерапевтичних засобів зменшувало об'єм пухлини та водночас асоціювалось зі збільшенням субпопуляції CD26+ клітин в імунodefіцитних мишей [41,42].

Аналіз відомих фактів свідчить, що CD26 – один із маркерів PCK, експресія якого, безумовно, асоціюється з індуцією епітеліально-мезенхімальної трансформації та є максимально інформативною в колаборації з CD29. У більшості робіт, що присвячені дослідженню CD26 у PTK, показано прогностично несприятливий характер високих показників експресії [4,40–42].

CD29, також відомий як **інтегрин- β 1**, – найпоширеніша субодинаця інтегринів, мембранний рецептор, що залучений до адгезії до екстрацелюлярного матриксу, зокрема колагену, фібронектину, ламінінів. Загалом інтегрини є структурним зв'язувальним міжклітинним цитоскелетом, складовими екстрацелюлярного матриксу, і водночас медіаторами трансмембранних сигнальних

систем. Інтегрини залучаються до широкого спектра клітинних процесів: диференціювання, реалізації адгезивних властивостей, проявів запалення і навіть гемостазу [43,44].

Високий рівень експресії CD29 притаманний соматичним СК різних локалізацій [44]. В товстому кишківнику експресію CD29 визначають у базальних відділах кишкових крипти, що відповідає локації СК і клітин-попередників [8]. Застосування методу умовної делеції гена (conditional gene knockout) *CD29* призводить до гіперплазії та дисплазії кишкового епітелію, що асоціюється з активацією TCF4-сигнального шляху та пригніченням Hedgehog-сигнального каскаду. Ці спостереження вказують на роль CD29 як ключового регулятора проліферації епітелію слизової кишківника шляхом модуляції специфічних внутрішньоклітинних шляхів передачі сигналів [4]. Крім того, CD29 привертає увагу як маркер РСК, що резистентні до хіміотерапії раку молочної залози [44]. Проте клінічне значення CD29 для РТК залишається недостатньо вивченим [4].

CD166, також відомий як молекула адгезії активованих лейкоцитів (**ALCAM** – activated leucocyte cell adhesion molecule), – поверхневий протеїн активованих Т-клітин [45]. Відомо про можливість використання цієї молекули як маркера РСК [4]. У низці робіт показано, що CD166 – диференційний маркер, що дає змогу виділяти РСК у РТК [8,15–17,19,20]. Експресію CD166 виявляють в ІСК мишей і людини, а також в окремих клітинах аденокарциноми товстої кишки. Цікаво, що окремі імунопозитивні клітини карциноми характеризуються не тільки мембранною, але й цитоплазматичною експресією маркера [16].

У метааналізі щодо CD166 у РТК показано низьку клінічну значущість маркера [46]. Беззаперечно, потребує продовження вивчення питання щодо різних варіантів патерну імунозабарвлення CD166 у РСК карцином товстої кишки, що може висвітлити нові аспекти значущості цієї молекули.

CD326, або **EPCAM** (epithelial cell adhesion molecule) – молекула, що відкрита як специфічний антиген РТК у людини [4]. Цей трансмембранний глікопротеїн, що забезпечує Ca²⁺-незалежну міжклітинну адгезію епітеліоцитів, а також міжклітинний обмін сигналами, залучений до численних клітинних процесів, включаючи проліферацію, диференціювання, загибель клітин. Експресується кількома типами нормальних епітеліальних клітин і клітинами кількох злоякісних пухлин [47].

Численні імуногістохімічні дослідження свідчать, що помірна експресія CD326 властива кишкового епітелію, а гіперекспресію CD326 спостерігають лише при РТК [48–51]. Аналогічні дані одержали щодо інших локалізацій: зазвичай експресія в гістологічно незміненому епітелії значно нижча за таку клітинами карциноми [52–54]. Гіперекспресію CD326 у карциномах пов'язують зі специфікою адгезивних властивостей цих молекул, адже вони забезпечують адгезію шляхом формування зв'язків із такою самою молекулою на сусідній клітині, тобто відбувається зв'язування двох позаклітинних доменів однакових молекул. Такі зв'язки значно слабші за зв'язки, що формуються кадгеринами. Ба більше, відомо, що CD326 може безпосередньо сприяти роз'єднанню контактів, утворених кадгеринами, шляхом конкурентного зв'язування з а-актином [47].

Зазначимо, що в більшості досліджень вказують на експресію CD326 більш ніж 50 % клітин паренхіми РТК; це, безумовно, знижує цінність маркера в аспекті виділення пулу РСК [48–50]. При цьому РСК у РТК, безперечно, властивий CD326+ фенотип [48–50], але, зважаючи на поширеність експресії цього маркера в різних клітинних субпопуляціях, його використання може бути доцільним тільки в комбінації з іншими маркерами РСК [4]. Для карциноми підшлункової залози доведено: експресія CD326, що зростає, активує Wnt-катеніновий сигнальний каскад і навпаки [54]. Механізми функціонування цієї молекули в РТК ще досліджують [4].

ALDH1 (Aldehyde Dehydrogenase 1) є представником сімейства ALDH – молекул, що каталізують окиснення альдегідів, включаючи ацетальдегід і ретинальдегід [55]. Детоксифікуювальну здатність ALDH1 вважають основним механізмом високої виживаності та тривалого життя СК, адже експресію цього маркера виявляють у СК багатьох типів, включаючи ембріональні, соматичні та ракові [2]. Крім того, ще однією важливою функцією ALDH1 є активація ретиноїдного сигнального шляху, що залучений до регуляції проліферації та диференціювання клітин. ALDH1 називають також «метаболічним» маркером, що пов'язано з його основними функціями, а його експресія ефективно визначається не тільки антитіло-опосередкованим методом, але й методом ферментативного аналізу [55].

Високий рівень експресії ALDH1 визнано маркерним для РСК у різних видах раку, включаючи РТК [4,7,8,15,17,56]. Доведено роль ALDH1 як промотора епітеліально-мезенхімальної трансформації ракових клітин, в процесі якої ці клітини набувають не тільки мезенхімальних ознак, але й ознак СК, що корелює з показниками прогресування раку [56]. Ще одна вкрай важлива в клінічному аспекті роль ALDH1 – молекула, що формує основу резистентності до алкілувальних хіміотерапевтичних препаратів, адже молекули ALDH1 здатні до незворотного окиснення алкільних груп [57].

У сучасній фаховій літературі щодо значення ALDH1 у кишкового канцерогенезі все ще залишається чимало невисвітлених питань і протиріч. У низці досліджень показано, що ALDH1 – незалежний прогностичний маркер для РТК, оскільки високий рівень експресії цього маркера прямо корелює з погіршенням показників виживаності хворих [56]. В інших роботах не підтверджено кореляції між рівнем експресії ALDH1 та клінічною стадією РТК [58]. Розуміння функціонування ALDH1 в умовах кишкового канцерогенезу вкрай важливе для вдосконалення діагностичних і терапевтичних заходів щодо РТК у клінічній онкології [4].

Висновки

1. Не викликає сумнівів існування та значення ракових стовбурових клітин у карциномах. Доволі багато молекулярних маркерів ракових стовбурових клітин уже ідентифіковано та вивчено.

2. Певні аспекти ракових стовбурових клітин не можна оцінювати лише з одного боку, оскільки вони потребують різнобічного аналізу. По-перше, це питання щодо походження ракових стовбурових клітин. Беручи

до уваги відомі факти, можна стверджувати, що ці клітини можуть походити і з соматичних стовбурових клітин, і з ракових клітин, й утворюватися внаслідок «злиття» ракових клітин і соматичних стовбурових клітин. По-друге, питання щодо поширення трансформованих клітин, включаючи ракові стовбурові клітини, в слизовій оболонці товстої кишки, нині має дві відповіді: «bottom-up» і «top-down» схеми пересування в межах кишкової крипти. Обидва механізми загально визнані й обґрунтовані. По-третє, досі немає єдиного універсального маркера, специфічного саме для ракових стовбурових клітин, і тим більше однієї специфічної локалізації.

З. Для розв'язання теоретичних і практичних питань дослідники та лікарі зазвичай використовують панель маркерів та аналізують сукупність отриманих показників. Втім, низка питань залишається невирішеною. Нові дослідження в цьому напрямі сприятимуть вдосконаленню наявних схем діагностики та лікування раку товстої кишки, а також карцином інших локалізацій.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 16.01.2023

Після доопрацювання / Revised: 14.02.2023

Прийнято до друку / Accepted: 20.02.2023

Відомості про автора:

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

ORCID ID: [0000-0002-8979-8463](https://orcid.org/0000-0002-8979-8463)

Information about the author:

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

Список літератури

- [1] Stem cells: past, present, and future / W. Zakrzewski, M. Dobrzyński, M. Szymonowicz, Z. Rybak. *Stem cell research & therapy*. 2019. Vol. 10, Iss. 1. P. 68. <https://doi.org/10.1186/s13287-019-1165-5>
- [2] Differences and similarities between cancer and somatic stem cells: therapeutic implications / F. Rossi et al. *Stem cell research & therapy*. 2020. Vol. 11, Iss. 1. P. 489. <https://doi.org/10.1186/s13287-020-02018-6>
- [3] Battle E., Clevers H. Cancer stem cells revisited. *Nature medicine*. 2017. Vol. 23, Iss. 10. P. 1124-1134. <https://doi.org/10.1038/nm.4409>
- [4] Multifaceted Interpretation of Colon Cancer Stem Cells / Y. Hatano et al. *International journal of molecular sciences*. 2017. Vol. 18, Iss. 7. P. 1446. <https://doi.org/10.3390/ijms18071446>
- [5] Cancer Stem Cells and Targeting Strategies / L. Barbato, M. Bocchetti, A. Di Biase, T. Regad. *Cells*. 2019. Vol. 8, Iss. 8. P. 926. <https://doi.org/10.3390/cells8080926>
- [6] Bonnet D., Dick J. E. Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell. *Nature medicine*. 1997. Vol. 3, Iss. 7. P. 730-737. <https://doi.org/10.1038/nm0797-730>
- [7] Colon cancer therapy by focusing on colon cancer stem cells and their tumor microenvironment / Z. Jahanafrooz et al. *Journal of cellular physiology*. 2020. Vol. 235, Iss. 5. P. 4153-4166. <https://doi.org/10.1002/jcp.29337>
- [8] Cancer stem cells in human gastrointestinal cancer / H. Taniguchi et al. *Cancer science*. 2016. Vol. 107, Iss. 11. P. 1556-1562. <https://doi.org/10.1111/cas.13069>
- [9] Molecular carcinogenesis of gastric cancer: Lauren classification, mucin phenotype expression, and cancer stem cells / N. Oue et al. *International journal of clinical oncology*. 2019. Vol. 24, Iss. 7. P. 771-778. <https://doi.org/10.1007/s10147-019-01443-9>
- [10] Heng W. S., Gosens R., Kruijff, F. Lung cancer stem cells: origin, features, maintenance mechanisms and therapeutic targeting. *Biochemical pharmacology*. 2020. Vol. 160. P. 121-133. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2018.12.010>
- [11] Breast cancer stem cells: Biology and therapeutic implications / R. Butti et al. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2019. Vol. 107. P. 38-52. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2018.12.001>
- [12] Rycak K., Tang D. G. Cell-of-Origin of Cancer versus Cancer Stem Cells: Assays and Interpretations. *Cancer research*. 2015. Vol. 75, Iss. 19. P. 4003-4011. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-0798>
- [13] Nimmakayala R. K., Batra S. K., Ponnusamy M. P. Unraveling the journey of cancer stem cells from origin to metastasis. *Biochimica et biophysica acta. Reviews on cancer*. 2020. Vol. 1871, Iss. 1. P. 50-63. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2018.10.006>
- [14] Gehart H., Clevers H. Tales from the crypt: new insights into intestinal stem cells. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*. 2019. Vol. 16, Iss. 1. P. 19-34. <https://doi.org/10.1038/s41575-018-0081-y>
- [15] Cancer stem cells in colorectal cancer: a review / M. J. Munro et al. *Journal of clinical pathology*. 2018. Vol. 71, Iss. 2. P. 110-116. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2017-204739>
- [16] Cheng, H., & Leblond, C. P. (1974). Origin, differentiation and renewal of the four main epithelial cell types in the mouse small intestine. V. Unitarian Theory of the origin of the four epithelial cell types. *The American journal of anatomy*, 141(4), 537-561. <https://doi.org/10.1002/aja.1001410407>
- [17] Human colorectal cancer initiation is bidirectional, and cell growth, metabolic genes and transporter genes are early drivers of tumorigenesis / Y. Hong et al. *Cancer letters*. 2018. Vol. 431. P. 213-218. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2018.06.005>
- [18] Field cancerisation in colorectal cancer: a new frontier or pastures past? / A. Patel et al. *World journal of gastroenterology*. 2015. Vol. 21, Iss. 13. P. 3763-3772. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i13.3763>
- [19] Sphyrin N., Hodder M. C., Sansom O. J. Subversion of Niche-Signalling Pathways in Colorectal Cancer: What Makes and Breaks the Intestinal Stem Cell. *Cancers*. 2021. Vol. 13, Iss. 5. P. 1000. <https://doi.org/10.3390/cancers13051000>
- [20] Portrait of Cancer Stem Cells on Colorectal Cancer: Molecular Biomarkers, Signaling Pathways and miRNAome / A. Angius et al. *International journal of molecular sciences*. 2021. Vol. 22, Iss. 4. P. 1603. <https://doi.org/10.3390/ijms22041603>
- [21] Alison M. R. The cellular origins of cancer with particular reference to the gastrointestinal tract. *International journal of experimental pathology*. 2020. Vol. 101, Iss. 5. P. 132-151. <https://doi.org/10.1111/iep.12364>
- [22] Leung C., Tan S. H., Barker N. Recent Advances in Lgr5⁺ Stem Cell Research. *Trends in cell biology*. 2018. Vol. 28, Iss. 5. P. 380-391. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2018.01.010>
- [23] Sequential cancer mutations in cultured human intestinal stem cells / J. Drost et al. *Nature*. 2015. Vol. 521, Iss. 7550. P. 43-47. <https://doi.org/10.1038/nature14415>
- [24] Modeling colorectal cancer using CRISPR-Cas9-mediated engineering of human intestinal organoids / M. Matano et al. *Nature medicine*. 2015. Vol. 21, Iss. 3. P. 256-262. <https://doi.org/10.1038/nm.3802>
- [25] Visualization and targeting of LGR5⁺ human colon cancer stem cells / M. Shimokawa et al. *Nature*. 2017. Vol. 545, Iss. 7653. P. 187-192. <https://doi.org/10.1038/nature22081>
- [26] Plasticity of Lgr5-Negative Cancer Cells Drives Metastasis in Colorectal Cancer / A. Fumagalli et al. *Cell stem cell*. 2020. Vol. 26, Iss. 4. P. 569-578.e7. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2020.02.008>
- [27] A distinct role for Lgr5⁺ stem cells in primary and metastatic colon cancer / F. De Sousa e Melo et al. *Nature*. 2017. Vol. 543, Iss. 7647. P. 676-680. <https://doi.org/10.1038/nature21713>
- [28] Evaluation of the role of CD44 as a cancer stem cell marker in colorectal carcinoma: immunohistochemical study / C. Chen, S. Zhao, A. Karnad, J. W. Freeman. *Journal of hematology & oncology*. 2018. Vol. 11, Iss. 1. P. 64. <https://doi.org/10.1186/s13045-018-0605-5>
- [29] Evaluation of the role of CD44 as a cancer stem cell marker in colorectal carcinoma: immunohistochemical study / N. S. Holah et al. *Menoufia Medical Journal*. 2017. Vol. 30, Iss. 1. P. 174-183. https://doi.org/10.4103/mmj.mmj_151_16
- [30] The Role of CD44 and Cancer Stem Cells / L. Wang, X. Zuo, K. Xie et al. *Methods Mol Biol*. 2018. Vol. 1692. P. 31-42. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7401-6_3
- [31] Barzegar Behrooz A., Syahir A., Ahmad, S. CD133: beyond a cancer stem cell biomarker. *Journal of drug targeting*. 2019. Vol. 27, Iss. 3. P. 257-269. <https://doi.org/10.1080/1061186X.2018.1479756>
- [32] Potential mechanisms of CD133 in cancer stem cells / J. W. Jang et al. *Life sciences*. 2017. Vol. 184. P. 25-29. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2017.07.008>
- [33] Liou G. Y. CD133 as a regulator of cancer metastasis through the cancer stem cells. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2019. Vol. 106. P. 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2018.10.013>

- [34] Prabavathy D., Ramadoss N. Heterogeneity of Small Cell Lung Cancer Stem Cells. *Advances in experimental medicine and biology*. 2019. Vol. 1139. P. 41-57. https://doi.org/10.1007/978-3-030-14366-4_3
- [35] Characteristics of CD133-Sustained Chemosistant Cancer Stem-Like Cells in Human Ovarian Carcinoma / C. L. Liu et al. *International journal of molecular sciences*. 2020. Vol. 21, Iss. 18. P. 6467. <https://doi.org/10.3390/ijms21186467>
- [36] Novel insights into the function of CD24: A driving force in cancer / P. Altevogt, M. Sammar, L. Hüser, G. Kristiansen. *International journal of cancer*. 2021. Vol. 148, Iss. 3. P. 546-559. <https://doi.org/10.1002/ijc.33249>
- [37] Unraveling the roles of CD44/CD24 and ALDH1 as cancer stem cell markers in tumorigenesis and metastasis / W. Li et al. *Scientific reports*. 2017. Vol. 7, Iss. 1. P. 13856. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-14364-2>
- [38] Overview of CD24 as a new molecular marker in ovarian cancer / V. Tahriz et al. *Journal of cellular physiology*. 2019. Vol. 234, Iss. 3. P. 2134-2142. <https://doi.org/10.1002/jcp.27581>
- [39] Pancreatic cancer stem cells: features and detection methods / T. Ishiwata et al. *Pathology oncology research : POR*. 2018. Vol. 24, Iss. 4. P. 797-805. <https://doi.org/10.1007/s12253-018-0420-x>
- [40] CD26/DPP4 – a potential biomarker and target for cancer therapy / N. Enz, G. Vlieghe, I. De Meester, W. Jungraithmayr. *Pharmacology & therapeutics*. 2019. Vol. 198. P. 135-59. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2019.02.015>
- [41] Apigenin upregulation of CD26/DPP4 on colon epithelial cells requires inhibition of casein kinase 2 / É. C. Lefort, B. Diaconu, V. L. Bentley, J. Blay. *Food science & nutrition*. 2020. Vol. 8, Iss. 10. P. 5321-5329. <https://doi.org/10.1002/fsn3.1823>
- [42] DPP4V/CD26: a tumor suppressor or a marker of malignancy? / A. Beckenkamp, S. Davies, J. B. Willig, A. Buffon. *Tumour biology : the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine*. 2016. Vol. 37, Iss. 6. P. 7059-7073. <https://doi.org/10.1007/s13277-016-5005-2>
- [43] Hamidi H., Pietilä M., Ivaska J. The complexity of integrins in cancer and new scopes for therapeutic targeting. *British journal of cancer*. 2016. Vol. 115, Iss. 9. P. 1017-1023. <https://doi.org/10.1038/bjc.2016.312>
- [44] Hamidi H., Ivaska J. Every step of the way: integrins in cancer progression and metastasis. *Nature reviews*. 2018. Vol. 18, Iss. 9. P. 533-548. <https://doi.org/10.1038/s41568-018-0038-z>
- [45] ALCAM (CD166) as a gene expression marker for human mesenchymal stromal cell characterisation / B. Brinkhof et al. *Gene*. X. 2020. Vol. 5. P. 100031. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2020.100031>
- [46] Clinicopathological, prognostic and predictive value of CD166 expression in colorectal cancer: a meta-analysis / S. Han et al. *Oncotarget*. 2017. Vol. 8, Iss. 38. P. 64373-64384. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.17442>
- [47] Keller L., Werner S., Pantel K. Biology and clinical relevance of EpCAM. *Cell stress*. 2019. Vol. 3, Iss. 6. P. 165-180. <https://doi.org/10.15698/cst2019.06.188>
- [48] Boesch M., Spizzo G., Seeber A. Concise Review: Aggressive Colorectal Cancer: Role of Epithelial Cell Adhesion Molecule in Cancer Stem Cells and Epithelial-to-Mesenchymal Transition. *Stem cells translational medicine*. 2018. Vol. 7, Iss. 6. P. 495-501. <https://doi.org/10.1002/scmt.17-0289>
- [49] Chai X. B., Song R. F., Xu F. Expression changes in epithelial cell adhesion molecule during colorectal cancer tumorigenesis. *Genetics and molecular research : GMR*. 2015. Vol. 14, Iss. 3. P. 7624-7629. <https://doi.org/10.4238/2015.July.13.6>
- [50] Is Ep-CAM Expression a Diagnostic and Prognostic Biomarker for Colorectal Cancer? A Systematic Meta-Analysis / S. Han et al. *EBioMedicine*. 2017. Vol. 20. P. 61-69. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.05.025>
- [51] The molecular basis of EPCAM expression loss in Lynch syndrome-associated tumors / C. Huth et al. *Modern pathology*. 2012. Vol. 25, Iss. 6. P. 911-916. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2012.30>
- [52] Prognostic value of the expression of epithelial cell adhesion molecules in head and neck squamous cell carcinoma treated by definitive radiotherapy / N. Murakami et al. *Journal of radiation research*. 2019. Vol. 60, Iss. 6. P. 803-811. <https://doi.org/10.1093/jrr/rrz053>
- [53] Relationship between epithelial cell adhesion molecule (EpCAM) over-expression and gastric cancer patients: A systematic review and meta-analysis / M. Dai et al. *PloS one*. 2017. Vol. 12, Iss. 4. P. e0175357. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175357>
- [54] Markers of pancreatic cancer stem cells and their clinical and therapeutic implications / A. Gzil et al. *Molecular biology reports*. 2019. Vol. 46, Iss. 6. P. 6629-6645. <https://doi.org/10.1007/s11033-019-05058-1>
- [55] Vassalli G. Aldehyde Dehydrogenases: Not Just Markers, but Functional Regulators of Stem Cells. *Stem cells international*. 2019. P. 3904645. <https://doi.org/10.1155/2019/3904645>
- [56] Prognostic Value of Cancer Stem Cell Marker ALDH1 Expression in Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis / J. Chen et al. *PloS one*. 2015. Vol. 10, Iss. 12. P. e0145164. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0145164>
- [57] Acetaldehyde and retinaldehyde-metabolizing enzymes in colon and pancreatic cancers / S. Singh et al. *Advances in experimental medicine and biology*. 2015. Vol. 815. P. 281-294. https://doi.org/10.1007/978-3-319-09614-8_16
- [58] Mahmood N. A., Abdulghany Z. S., Al-Sudani I. M. Expression of Aldehyde Dehydrogenase (ALDH1) and ATP Binding Cassette Transporter G2 (ABCG2) in Iraqi Patients with Colon Cancer and the Relation with Clinicopathological Features. *International journal of molecular and cellular medicine*. Vol. 7, Iss. 4. P. 234-240. <https://doi.org/10.22088/IJMCM.BUMS.7.4.234>

References

- [1] Zakrzewski, W., Dobrzyński, M., Szymonowicz, M., & Rybak, Z. (2019). Stem cells: past, present, and future. *Stem cell research & therapy*, 10(1), 68. <https://doi.org/10.1186/s13287-019-1165-5>
- [2] Rossi, F., Noren, H., Jove, R., Beljanski, V., & Grinnemo, K. H. (2020). Differences and similarities between cancer and somatic stem cells: therapeutic implications. *Stem cell research & therapy*, 11(1), 489. <https://doi.org/10.1186/s13287-020-02018-6>
- [3] Battle, E., & Clevers, H. (2017). Cancer stem cells revisited. *Nature medicine*, 23(10), 1124-1134. <https://doi.org/10.1038/nm.4409>
- [4] Hatano, Y., Fukuda, S., Hisamatsu, K., Hirata, A., Hara, A., & Tomita, H. (2017). Multifaceted Interpretation of Colon Cancer Stem Cells. *International journal of molecular sciences*, 18(7), 1446. <https://doi.org/10.3390/ijms18071446>
- [5] Barbato, L., Bocchetti, M., Di Biase, A., & Regad, T. (2019). Cancer Stem Cells and Targeting Strategies. *Cells*, 8(8), 926. <https://doi.org/10.3390/cells8080926>
- [6] Bonnet, D., & Dick, J. E. (1997). Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell. *Nature medicine*, 3(7), 730-737. <https://doi.org/10.1038/nm0797-730>
- [7] Jahanafrooz, Z., Mosafer, J., Akbari, M., Hashemzadeh, M., Mokhtarzadeh, A., & Baradaran, B. (2020). Colon cancer therapy by focusing on colon cancer stem cells and their tumor microenvironment. *Journal of cellular physiology*, 235(5), 4153-4166. <https://doi.org/10.1002/jcp.29337>
- [8] Taniguchi, H., Moriya, C., Igarashi, H., Saitoh, A., Yamamoto, H., Adachi, Y., & Imai, K. (2016). Cancer stem cells in human gastrointestinal cancer. *Cancer science*, 107(11), 1556-1562. <https://doi.org/10.1111/cas.13069>
- [9] Que, N., Sentani, K., Sakamoto, N., Uraoka, N., & Yasui, W. (2019). Molecular carcinogenesis of gastric cancer: Lauren classification, mucin phenotype expression, and cancer stem cells. *International journal of clinical oncology*, 24(7), 771-778. <https://doi.org/10.1007/s10147-019-01443-9>
- [10] Heng, W. S., Gossens, R., & Kruyt, F. (2019). Lung cancer stem cells: origin, features, maintenance mechanisms and therapeutic targeting. *Biochemical pharmacology*, 160, 121-133. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2018.12.010>
- [11] Butti, R., Gunasekaran, V. P., Kumar, T., Banerjee, P., & Kundu, G. C. (2019). Breast cancer stem cells: Biology and therapeutic implications. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 107, 38-52. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2018.12.001>
- [12] Rycal, K., & Tang, D. G. (2015). Cell-of-Origin of Cancer versus Cancer Stem Cells: Assays and Interpretations. *Cancer research*, 75(19), 4003-4011. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-0798>
- [13] Nimmakayala, R. K., Batra, S. K., & Ponnusamy, M. P. (2019). Unraveling the journey of cancer stem cells from origin to metastasis. *Biochimica et biophysica acta. Reviews on cancer*, 1871(1), 50-63. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2018.10.006>
- [14] Gehart, H., & Clevers, H. (2019). Tales from the crypt: new insights into intestinal stem cells. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 16(1), 19-34. <https://doi.org/10.1038/s41575-018-0081-y>
- [15] Munro, M. J., Wickremesekera, S. K., Peng, L., Tan, S. T., & Itinteang, T. (2018). Cancer stem cells in colorectal cancer: a review. *Journal of clinical pathology*, 71(2), 110-116. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2017-204739>
- [16] Cheng, H., & Leblond, C. P. (1974). Origin, differentiation and renewal of the four main epithelial cell types in the mouse small intestine. V. Unitarian Theory of the origin of the four epithelial cell types. *The American journal of anatomy*, 141(4), 537-561. <https://doi.org/10.1002/aja.1001410407>
- [17] Hong, Y., Liew, S. C., Thean, L. F., Tang, C. L., & Cheah, P. Y. (2018). Human colorectal cancer initiation is bidirectional, and cell growth, metabolic genes and transporter genes are early drivers of tumorigenesis. *Cancer letters*, 431, 213-218. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2018.06.005>
- [18] Patel, A., Tripathi, G., Gopalakrishnan, K., Williams, N., & Arasaradnam, R. P. (2015). Field cancerisation in colorectal cancer: a new frontier or pastures past?. *World journal of gastroenterology*, 21(13), 3763-3772. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i13.3763>

Трансплантація частини печінки від живого родинного донора при нерезектабельному метастатичному колоректальному раку печінки (клінічне спостереження)

О. Г. Котенко ^{ID A,E,F}, І. О. Котенко ^{ID *B,C,D}, М. С. Григорян ^{ID E}, А. А. Мініч ^{ID E},
А. О. Матвієнків ^{ID B}, О. С. Михайлюк ^{ID B}

Медичний центр «Універсальна клініка «Оберіг», м. Київ, Україна

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

Ключові слова:
трансплантація печінки, рак сигмовидної кишки, рак печінки.

Запорізький медичний журнал.
2023. Т. 25, № 2(137).
С. 172-177

*E-mail:
i.kotenko@oberig.ua

Мета роботи – вивчити результат виконання трансплантації печінки від живого родинного донора під час лікування нерезектабельного метастатичного колоректального раку печінки.

Клінічний випадок. Жінка 1989 року народження звернулася до Медичного центру «Універсальна клініка «Оберіг» із діагнозом рак сигмовидної кишки рТ4N2M1 стадія IV із синхронними метастазами в печінку після сигмоїдектомії та ад'ювантної поліхіміотерапії. Пацієнтці здійснили оперативне втручання в обсязі правобічної гемігепатектомії з тотальною каудальною лобектомією, енуклеорезекції метастазів із лівої частки печінки, холецистектомії, розширеної лімфаденектомії; надалі призначили системну протипухлинну терапію. Через 6 місяців за даними лабораторних та інструментальних досліджень виявили прогресування захворювання – з'явилися нові метастази в лівій частці печінки. Після ретельного обстеження ухвалили рішення про лікування пацієнтки методом трансплантації частини печінки від живого родинного донора. Ортотопічну трансплантацію лівої частки печінки від живого родинного донора пацієнтці виконали 16.02.2021. Хвора виписана на 31 післяопераційну добу в задовільному стані. За даними контрольного МРТ, після виписки не виявили ознаки прогресування захворювання. В післятрансплантаційному періоді в пацієнтки виник гострий стероїд-резистентний криз відторгнення трансплантату, що потребував призначення антитромбоцитарного імуноглобуліну. Через 3 місяці після виписки в пацієнтки діагностували високу стриктуру біліо-біліарного анастомозу, виконали резекцію сегмента 4с печінки, резекцію гепатикохоледоха, бігепатикоєюностомію на відключеній за Ру петлі тонкої кишки. У післятрансплантаційному періоді не виявили ознаки прогресування захворювання, спеціальне протипухлинне лікування не призначали.

Висновок. Трансплантація печінки – ефективний і радикальний метод лікування пацієнтів із нерезектабельними метастазами колоректального раку в печінку.

Key words:
liver transplantation, sigmoidal cancer, liver cancer.

Zaporozhye medical journal
2023; 25 (2), 172-177

Living-related partial liver transplantation in unresectable liver metastatic colorectal cancer (a case report)

О. Н. Котенко, І. О. Котенко, М. С. Грыгорян, А. А. Минич, А. О. Матвиенкив, О. С. Михайлюк

Aim. The purpose of the article is to study the outcome of using living-related partial liver transplantation in the treatment of unresectable liver metastatic colorectal cancer.

Case report. A woman, born in 1989, applied to the Medical Center Universal Clinic "Oberig" with a diagnosis of stage IV sigmoid colon cancer pT4N2M1 with synchronous liver metastases after sigmoidectomy and adjuvant chemotherapy. The patient underwent surgical intervention to the extent of right-sided hemihepatectomy with total caudate lobectomy, enucleation of metastases from the left liver lobe, cholecystectomy, extended lymphadenectomy, followed by systemic antitumor therapy. Six months later, according to laboratory and instrumental examinations, the progression of the disease was revealed in the form of new metastases development in the left liver lobe. After a thorough examination, a decision was made to treat the patient by living-related partial liver transplantation. On February 16, 2021, the patient underwent orthotopic transplantation of the left liver lobe from a living-related donor. The patient was discharged on the 31st postoperative day in a satisfactory condition. According to a control MRI after discharge, no signs of disease progression were detected. In the post-transplantation period, the patient developed an acute steroid-resistant rejection requiring antiplatelet immunoglobulin prescription. Three months after discharge, the patient was diagnosed with a high stricture of the bilio-biliary anastomosis, so resections of liver segment IV, hepaticocholedochus, and bihepaticojunostomy on a defunctionalized Roux loop of the small intestine were performed. In the post-transplantation period, no signs of disease progression were detected, and no special antitumor treatment was used.

Conclusions. Liver transplantation is an effective and radical method of treatment for patients with unresectable liver metastatic colorectal cancer.

Колоректальний рак – один із найпоширеніших видів раку в світі. Найчастішими органами-мішенями для метастазів колоректального раку є печінка та легені: синхронне та метакронне метастазування в печінку виявляють у 65 % і 34 % випадків відповідно [1], в легені – 2,8 % і 10,2 % випадків відповідно [15]. Сучасні

можливості резекційної хірургії печінки доволі ефективні, однак частота рецидивів залишається високою, а загальна 5-річна виживаність коливається від 30 % до 58 % [6,7]. Згідно з даними Національної комплексної онкологічної мережі, майже 80 % пацієнтів з IV стадією захворювання мають нерезектабельні форми метаста-

тичного колоректального раку печінки та несприятливий прогноз для виживання [13].

Трансплантація печінки – перспективний метод лікування первинних [2–4] і вторинних злоякісних новоутворень печінки [5,6,8], включаючи нерезектабельні форми метастатичного колоректального раку печінки. Завдяки їй з'являється можливість досягти критерій онкологічної ефективності R0, якщо діагностовано ізольоване нерезектабельне ураження печінки.

Ще донедавна метастази колоректального раку в печінку вважали абсолютним протипоказанням до лікування методом трансплантації печінки. Через нестачу органів і нижчі показники виживаності, ніж у пацієнтів, яким здійснили трансплантацію печінки з приводу цирозу печінки або гепатоцелюлярної карциноми, за міланськими критеріями, вважали, що здійснювати трансплантацію печінки пацієнтам із метастазами колоректального раку не етично.

Трансплантація печінки суттєво розширює можливість хірургії печінки у випадках, коли пухлина є нерезектабельною. У Норвегії в 2010 році здійснили дослідження з оцінюванням результатів трансплантації печінки в пацієнтів із нерезектабельними метастазами колоректального раку в печінку [9]. У 2013 році опубліковано остаточні результати: 1-річна виживаність становила 90 %, 5-річна загальна виживаність – 60 %. Це дослідження стало поштовхом для подальшого оцінювання ролі трансплантації в лікуванні метастатичного колоректального раку печінки.

Нині в світі все більше впроваджують технологію трансплантації печінки, що є інструментом для досягнення вищого рівня виживаності в пацієнтів із нерезектабельними формами онкопроцесу цього виду. Таку технологію активно впроваджує в діяльність і відділення хірургії печінки, підшлункової залози та трансплантації МЦ Універсальна клініка «Оберіг».

Мета роботи

Вивчити результат виконання трансплантації печінки від живого родинного донора під час лікування нерезектабельного метастатичного колоректального раку печінки.

Клінічне спостереження

Пацієнтка Б. (1989 року народження) звернулася до відділення хірургії печінки, підшлункової залози та трансплантації МЦ Універсальна клініка «Оберіг» у червні 2020 року.

Анамнез хвороби. У квітні 2020 року в пацієнтки клініки виявлено пухлину сигмовидної кишки з синхронними білобарними метастазами в печінку. Сигмоїдектомію виконали 10.04.2020 р. За висновком патогістологічного дослідження від 10.04.2020 р., діагностована аденокарцинома товстої кишки з проростанням у жирову клітковину, в 3 із 14 лімфовузлах виявили ознаки метастатичного росту.

У післяопераційному періоді пацієнтка отримала 3 курси системного лікування за схемою FOLFIRINOX + бевацизумаб. На МРТ від 23.06.2020 р. візуалізовано множинні вторинні метастатичні вогнища в сегментах VII, VIII, VI, V правої частки печінки та Sg I, IVa, III лівої частки печінки (рис. 1).

Правобічну гемігепатектомію з тотальною каудальною лобектомією, енуклеорезекцією метастазів із лівої частки печінки, холецистектомію, зовнішнє дренажування холедоха за Холстедом, розширену лімфаденектомію, мікроєюностомію виконали 14.07.2020 р.

Патогістологічне дослідження від 27.07.2020 р. – метастатичне ураження печінки помірно диференційованою аденокарциномою товстокишкового типу рМ1(HEP), ступінь регресії за Dworak1/4 – слабо виражені ознаки регресії.

За результатами імуногістохімічного дослідження від 28.07.2020 р., у пухлині не виявлено мутації генів K-RAS і N-RAS, не визначили мутації V600E у гені BRAF. Рівень раковомембронального антигену до та після оперативного втручання становив 51,55 ng/ml і 2,93 ng/ml відповідно.

У період серпень – грудень 2020 року пацієнтка продовжувала системне лікування за попередньою схемою. Під час контрольного КТ-дослідження від 07.12.2020 р. визначили появу нових вогнищ у лівій частці печінки. Тому до попередньої схеми системної терапії додано типірацил, трифлуридин.

На МРТ від 18.01.2021 р. констатовано прогресування захворювання, зокрема збільшення попередніх вогнищ і наявність нових (загалом – 15 одиниць) (рис. 2). Враховуючи локалізацію метастазів у всіх сегментах лівої частки печінки, неможливість радикальної резекції, відсутність позапечінкової локалізації метастазів і місцевого рецидиву пухлини, її низьку метаболічну активність, стан пацієнтки за шкалою ECOG 0-1, консиліум ухвалив рішення про можливість виконання ортотопічної трансплантації частини печінки від живого родинного донора.

Клінічний діагноз. Аденокарцинома сигмовидної кишки рT4N2M1 (hep) G2, рецидивні метастази печінки з білобарним мультифокальним ураженням, стадія IV, клінічна група 2, стан після комбінованого лікування.

Донором став сумісний за групою крові 40-річний чоловік пацієнтки. Особливість артеріальної анатомії донора – відходження лівої власної печінкової артерії окремо від черевного стовбура.

За даними КТ-волюметрії печінки донора, graft-to-recipient body weight ratio правої частки печінки становив 1,4, лівої – 0,6. З боку інших органів і систем, за даними лабораторних та інструментальних досліджень, патології не виявили. Відтак ухвалили рішення про оптимальний обсяг оперативного втручання для донора – донорська лівобічна гемігепатектомія, холецистектомія.

Ортотопічну трансплантацію лівої частки печінки від живого родинного донора з формуванням біліарного анастомозу за типом «проток у проток» пацієнтці виконали 16.02.2021 р. (рис. 3). Макропрепарат печінки реципієнта після гепатектомії наведено на рис. 5.

У ранньому післяопераційному періоді тривалість респіраторної підтримки після трансплантації становила 3 години. У хворої не зафіксовано ознаки ранньої дисфункції трансплантату, будь-якої органної дисфункції, судинних і біліарних ускладнень.

На 7 післяопераційну добу діагностовано гострий криз відторгнення трансплантату, призначили стероїдну терапію метилпреднізолоном болюсно 1000 мг упродовж 5 днів. Через незадовільну відповідь на гормональну терапію діагностовано стероїд-резистентний криз від-

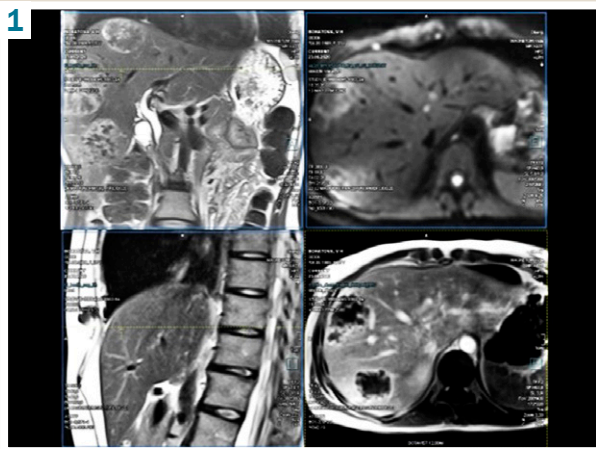
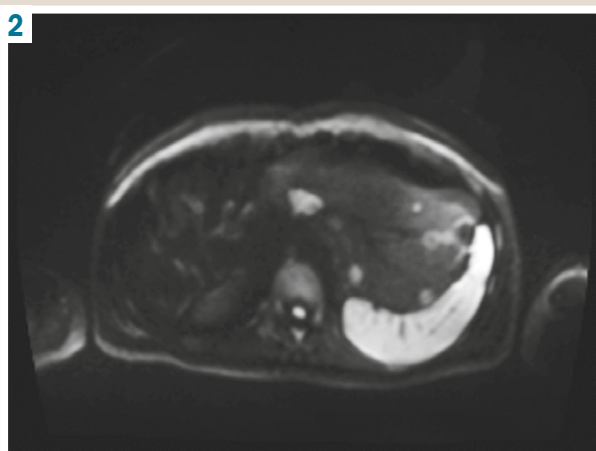


Рис. 1. Метастатичні вогнища в сегментах VII, VIII, VI, V правої частки печінки та Sg I, IVa, III лівої частки печінки.

Рис. 2. Мультифокальні метастази в печінку.

Рис. 3. Трансплантат лівої частки печінки.



торгнення трансплантату, тому на 13 післяопераційну добу пацієнтці призначили антитромбоцитарний імуноглобулін у дозі 2 мг/кг протягом 8 днів. Після завершення курсу антитромбоцитарного імуноглобуліну рівень трансаміназ і білірубину крові значно знизився, клінічно стан пацієнтки покращився. Динаміку біохімічних показників крові наведено на *рис. 4*.

Пацієнтка в задовільному стані виписана на 31 добу. Холангіостома закрита на 35 післяопераційну добу.

На 40 добу після трансплантації видалено холангіостому. Рівень раковомембронального антигену до трансплантації становив 47,76 ng/ml, після (станом на 05.05.2021 р.) – 2,13 ng/ml.

Імуносупресивна терапія. Призначили потрібну схему імуносупресорної терапії – індукція імуносупресії: преднізолон інтраопераційно – 10 мг/кг маси реципієнта, 1–3 післяопераційні дні – 1 мг/кг, 4–6 післяопераційні дні – 0,5 мг/кг, після 7 дня – 0,3 мг/кг маси тіла внутрішньовенно з наступним переходом на пероральну форму на 8 день. У 1 післяопераційний день ініційовано терапію інгібіторами кальціневрину – такролімус із цільовою концентрацією 8–10 нг/мл і мікофенолат натрію в дозі 720 мг на добу.

Віддалений післятрансплантаційний період. Контрольну комп'ютерну томографію органів грудної, черевної порожнини та малого таза виконали 05.05.2022 р. За її результатами, дані про вторинне ураження, лімфаденопатію чи локальний рецидив у досліджених

ділянках не виявлено, трансплантат та анастомози задовільного характеру.

Пацієнтка повторно госпіталізована з жовтяницею, гіпербілірубінемією (загальний білірубін крові становив 177 $\mu\text{mol/L}$, прямий – 131 $\mu\text{mol/L}$), гіпертрансаміназемією (АЛТ – 605 Од/л, АСТ – 341 Од/л) 15.06.2021 р. Під час МРТ-холангіографії виявили високу стриктуру біліо-біліарного анастомозу (*рис. 6*), здійснили спробу ендобіліарне стентування. Через технічні труднощі ендобіліарне стентування виявилось неможливим, тому ухвалили рішення про оперативне лікування.

Діагноз. Аденокарцинома сигмовидної кишки рТ4N2M1 (hep) G2, рецидивні метастази печінки з білобарним мультифокальним ураженням, стадія IV, клінічна група 2, стан після комбінованого лікування, стан після ортотопічної трансплантації лівої частки печінки від живого родинного донора, рубцева стриктура гепатикохоледоха, механічна жовтяниця, холестатичний холангіогепатит.

Під час оперативного втручання 17.06.2021 р. виявлено гепатикохоледох із рубцевими змінами, що виділений на всій довжині, пересічений, але відтік жовчі не спостерігали. Шляхом резекції сегмента 4с печінки виділили конфлюєнс жовчних протоків сегментів 2, 3 трансплантату печінки. Надалі виконали резекцію гепатикохоледоха, бігепатикосюностомію на виключеній за Ру петлі тонкої кишки на зовнішніх стентах. Післяопераційний період минув без ускладнень, дебіт жовчі за холангіостомами становив майже 1000 мл на добу.

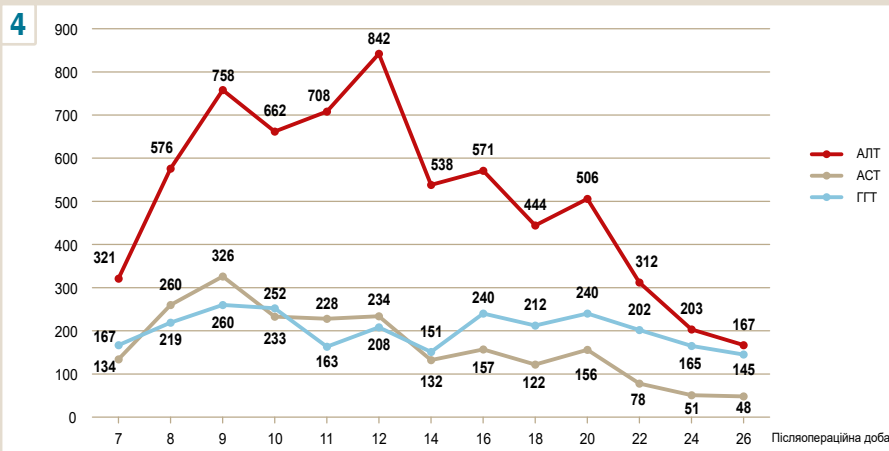
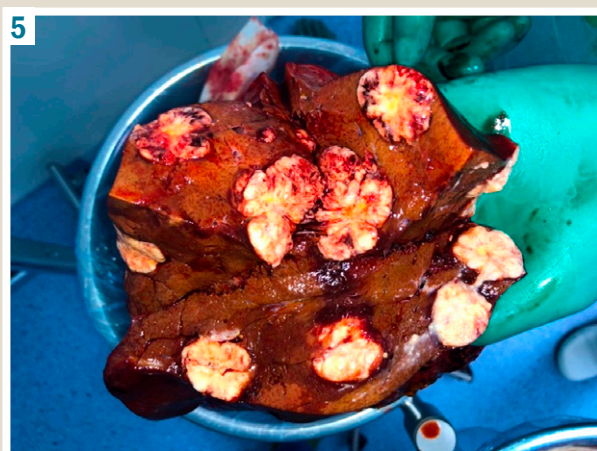


Рис. 4. Динаміка біохімічних показників крові під час терапії гострого кризу відторгнення трансплантату.

Рис. 5. Макропрепарат печінки після гепатектомії.

Рис. 6. МРТ-холангіографія – стриктура біліо-біліарного анастомозу.



На 15 добу після оперативного втручання пацієнтка виписана зі стаціонара з клінічним і лабораторним покращенням. Холангіостоми видалені через 2,5 місяця після останнього оперативного втручання. Надалі на планових обстеженнях ознаки рецидиву хвороби не виявили. У післятрансплантаційному періоді спеціальне протипухлинне лікування не призначали.

Обговорення

Трансплантація печінки з приводу колоректальних метастазів – метод лікування, що застосовують рідко; в Україні рутинно не застосовують як метод лікування ізольованих неоперабельних колоректальних метастазів у печінку.

У цій статті описано клінічний випадок виконання трансплантації лівої частки печінки від живого родинного донора пацієнтці з метастазами колоректального раку в печінку, в якій не досягнуто ремісії шляхом лікування після резекції первинної пухлини, ад'ювантної поліхімієтерапії та резекції печінки. Критерії вибору пацієнтки для трансплантації печінки передбачали відсутність позапечінкового метастазування за даними МРТ-дифузії всього тіла 3 Тесла та ПЕТ-КТ, рівень РЕА менше ніж 80 ng/ml, 3 курси системного лікування до трансплантації, відсутність мутації V600E в гені BRAF.

Отже, трансплантація печінки – доцільний метод під час лікування для пацієнтки, яка звернулася в

клініку. Після трансплантації печінки визначили стабільну ремісію впродовж 1,5 року. Рішення про виконання трансплантації печінки ухвалили, ґрунтуючись на віці хворої, функціональному стані органів і систем організму, ізольованому ураженні печінки, внаслідок відсутності альтернативного методу лікування та можливості родинного донорства, що значно скорочувало тривалість очікування на донорський орган порівняно з трупною трансплантацією. Розвиток рубцевої стриктури конфлюенсу внутрішньопечінкових жовчних протоків трансплантату печінки пов'язуємо з виникненням у післяопераційному періоді стероїд-резистентного кризу відторгнення трансплантату [14].

Зазначимо, що, за даними проспективного дослідження науковців із Норвегії, у пацієнтів, яким здійснили трансплантацію печінки, встановлено 5-річну виживаність на рівні 60 % без рецидивів захворювання [9,10]. Виявили, що показники виживаності цих пацієнтів близькі до параметрів хворих, яким виконали трансплантацію з приводу інших захворювань, що потребують здійснення таких втручань, як-от гепатоцелюлярна карцинома та цироз. Ці дані підтверджено в пацієнтах із рецидивами пухлини поза трансплантованим органом. У хворих після трансплантації печінки, у яких надалі виявляли прогресування захворювання поза трансплантатом, прогноз виживаності кращий, ніж у пацієнтів із прогресуванням захворювання після резекції печінки [11]. Хірургічні втручання при цих ураженнях мають інтраопераційну

смертність, наближену до нульових показників, і низьку післяопераційну смертність [11].

Здійснили також порівняльне дослідження, де оцінювали використання хімієтерапії як єдиного способу лікування порівняно з неoad'ювантною хімієтерапією з наступною трансплантацією печінки в пацієнтів із неоперабельним захворюванням. Результати дослідження показали 5-річну виживаність на рівні 9 % і 56 % відповідно [12].

Зазначимо, що, враховуючи недостатню вибірку пацієнтів у цих дослідженнях порівняно зі світовим досвідом видалених метастазів у печінці, необхідні наступні дослідження для визначення того, чи може метастатичний колоректальний рак печінки бути абсолютним показанням до трансплантації печінки.

Висновки

Трансплантація печінки – ефективний і радикальний метод лікування пацієнтів із нерезектабельними метастазами колоректального раку в печінку.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 30.01.2023

Після доопрацювання / Revised: 07.02.2023

Прийнято до друку / Accepted: 22.02.2023

Відомості про авторів:

Котенко О. Г., д-р мед. наук, професор, зав. відділення хірургії печінки, підшлункової залози та трансплантації, Медичний центр «Універсальна клініка «Оберіг», м. Київ, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-8264-7374](https://orcid.org/0000-0001-8264-7374)

Котенко І. О., лікар-інтерн відділення хірургії печінки, підшлункової залози та трансплантації, Медичний центр «Універсальна клініка «Оберіг», м. Київ, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-9917-1314](https://orcid.org/0000-0002-9917-1314)

Григорян М. С., лікар хірург-трансплантолог відділення хірургії печінки, підшлункової залози та трансплантації, Медичний центр «Універсальна клініка «Оберіг», м. Київ, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-2579-9440](https://orcid.org/0000-0002-2579-9440)

Мініч А. А., канд. мед. наук, лікар хірург-трансплантолог відділення хірургії печінки, підшлункової залози та трансплантації, Медичний центр «Універсальна клініка «Оберіг», м. Київ, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-1003-2095](https://orcid.org/0000-0002-1003-2095)

Матвієнків А. О., лікар-інтерн відділення хірургії печінки, підшлункової залози та трансплантації, Медичний центр «Універсальна клініка «Оберіг», м. Київ, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-0414-328X](https://orcid.org/0000-0003-0414-328X)

Михайлюк О. С., лікар хірург-трансплантолог відділення хірургії печінки, підшлункової залози та трансплантації, Медичний центр «Універсальна клініка «Оберіг», м. Київ, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-5940-8567](https://orcid.org/0000-0002-5940-8567)

Information about the authors:

Kotenko O. H., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Liver, Pancreas and Transplantation Surgery, Universal Clinic "Oberig", Kyiv, Ukraine.

Kotenko I. O., MD, intern, Department of Liver, Pancreas and Transplantation Surgery, Universal Clinic "Oberig", Kyiv, Ukraine.

Hryhorian M. S., MD, transplant surgeon, Department of Liver, Pancreas and Transplantation Surgery, Universal Clinic "Oberig", Kyiv, Ukraine.

Minich A. A., MD, PhD, transplant surgeon, Department of Liver, Pancreas and Transplantation Surgery, Universal Clinic "Oberig", Kyiv, Ukraine.

Matvienkiv A. O., MD, intern, Department of Liver, Pancreas and Transplantation Surgery, Universal Clinic "Oberig", Kyiv, Ukraine.

Mykhailiuk O. S., MD, transplant surgeon, Department of Liver, Pancreas and Transplantation Surgery, Universal Clinic "Oberig", Kyiv, Ukraine.

Список літератури

- [1] Synchronous and metachronous colorectal liver metastases: impact of primary tumor location on patterns of recurrence and survival after hepatic resection / I. Garajova et al. *Acta bio-medica : Atenei Parmensis*. 2020. Vol. 92, Iss. 1. P. e2021061. <https://doi.org/10.23750/abm.v92i1.11050>
- [2] Masuoka H. C., Rosen C. B. Transplantation for cholangiocarcinoma. *Clinics in liver disease*. 2011. Vol. 15, Iss. 4. P. 699-715. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2011.08.004>
- [3] Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis / V. Mazzaferro et al. *The Lancet. Oncology*. 2009. Vol. 10, Iss. 1. P. 35-43. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(08\)70284-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70284-5)
- [4] Liver transplantation for hepatic metastases of neuroendocrine pancreatic tumors: a survival-based analysis / Z. Máthé et al. *Transplantation*. 2011. Vol. 91, Iss. 5. P. 575-582. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e3182081312>
- [5] Hoti E., Adam R. Liver transplantation for primary and metastatic liver cancers. *Transplant international*. 2008. Vol. 21, Iss. 12. P. 1107-1117. <https://doi.org/10.1111/j.1432-2277.2008.00735.x>
- [6] Five-year survival after resection of hepatic metastases from colorectal cancer in patients screened by positron emission tomography with F-18 fluorodeoxyglucose (FDG-PET) / F. G. Fernandez et al. *Annals of surgery*. 2004. Vol. 240, Iss. 3. P. 438-450. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000138076.72547.b1>
- [7] The role of liver resection for colorectal cancer metastases in an era of multimodality treatment: a systematic review / D. Quan et al. *Surgery*. 2012. Vol. 151, Iss. 6. P. 860-870. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2011.12.018>
- [8] Primrose J. N. Surgery for colorectal liver metastases. *British journal of cancer*. 2010. Vol. 102, Iss. 9. P. 1313-1318. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605659>
- [9] Foss A., Adam R., Dueland S. Liver transplantation for colorectal liver metastases: revisiting the concept. *Transplant international*. 2010. Vol. 23, Iss. 7. P. 679-685. <https://doi.org/10.1111/j.1432-2277.2010.01097.x>
- [10] Liver transplantation for nonresectable liver metastases from colorectal cancer / M. Hagness et al. *Annals of surgery*. 2013. Vol. 257, Iss. 5. P. 800-806. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3182823957>
- [11] Managing synchronous liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus / R. Adam et al. *Cancer treatment reviews*. 2015. Vol. 41, Iss. 9. P. 729-741. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2015.06.006>
- [12] Liver transplantation for non-resectable colorectal liver metastases: the International Hepato-Pancreato-Biliary Association consensus guidelines / G. K. Bonney et al. *The lancet. Gastroenterology & hepatology*. 2021. Vol. 6, Iss. 11. P. 933-946. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(21\)00219-3](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(21)00219-3)
- [13] Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Guidelines for Colon Cancer Version 1, 2022.
- [14] Post-transplant biliary complications: advances in pathophysiology, diagnosis, and treatment / M. Fasullo, M. Patel, L. Khanna, T. Shah. *BMJ open gastroenterology*. 2022. Vol. 9, Iss. 1. P. e000778. <https://doi.org/10.1136/bmjgast-2021-000778>
- [15] Synchronous and metachronous lung metastases in patients with colorectal cancer: A 20-year monocentric experience / H. Nozawa et al. *Experimental and therapeutic medicine*. 2012. Vol. 3, Iss. 3. P. 449-456. <https://doi.org/10.3892/etm.2011.443>

References

- [1] Garajova, I., Balsano, R., Tommasi, C., Dalla Valle, R., Pedrazzi, G., Ravaioli, M., Spallanzani, A., Leonardi, F., Santini, C., Caputo, F., Riefolo, M., Giuffrida, M., & Gelsomino, F. (2020). Synchronous and metachronous colorectal liver metastases: impact of primary tumor location on patterns of recurrence and survival after hepatic resection. *Acta bio-medica : Atenei Parmensis*, 92(1), e2021061. <https://doi.org/10.23750/abm.v92i1.11050>
- [2] Masuoka, H. C., & Rosen, C. B. (2011). Transplantation for cholangiocarcinoma. *Clinics in liver disease*, 15(4), 699-715. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2011.08.004>
- [3] Mazzaferro, V., Llovet, J. M., Miceli, R., Bhoori, S., Schiavo, M., Mariani, L., Camerini, T., Roayaie, S., Schwartz, M. E., Grazi, G. L., Adam, R., Neuhaus, P., Salizzoni, M., Bruix, J., Forner, A., De Carlis, L.,

- Cillo, U., Burroughs, A. K., Troisi, R., Rossi, M., ... Metroticket Investigator Study Group (2009). Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *The Lancet. Oncology*, 10(1), 35-43. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(08\)70284-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70284-5)
- [4] Máthé, Z., Tagkalos, E., Paul, A., Molmenti, E. P., Kóbori, L., Fouzas, I., Beckebaum, S., & Sotiropoulos, G. C. (2011). Liver transplantation for hepatic metastases of neuroendocrine pancreatic tumors: a survival-based analysis. *Transplantation*, 91(5), 575-582. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e3182081312>
- [5] Hoti, E., & Adam, R. (2008). Liver transplantation for primary and metastatic liver cancers. *Transplant international*, 21(12), 1107-1117. <https://doi.org/10.1111/j.1432-2277.2008.00735.x>
- [6] Fernandez, F. G., Drebin, J. A., Linehan, D. C., Dehdashti, F., Siegel, B. A., & Strasberg, S. M. (2004). Five-year survival after resection of hepatic metastases from colorectal cancer in patients screened by positron emission tomography with F-18 fluorodeoxyglucose (FDG-PET). *Annals of surgery*, 240(3), 438-450. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000138076.72547.b1>
- [7] Quan, D., Gallinger, S., Nhan, C., Auer, R. A., Biagi, J. J., Fletcher, G. G., Law, C. H., Moulton, C. A., Ruo, L., Wei, A. C., McLeod, R. S., & Surgical Oncology Program at Cancer Care Ontario (2012). The role of liver resection for colorectal cancer metastases in an era of multimodality treatment: a systematic review. *Surgery*, 151(6), 860-870. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2011.12.018>
- [8] Primrose, J. N. (2010). Surgery for colorectal liver metastases. *British journal of cancer*, 102(9), 1313-1318. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605659>
- [9] Foss, A., Adam, R., & Dueland, S. (2010). Liver transplantation for colorectal liver metastases: revisiting the concept. *Transplant international*, 23(7), 679-685. <https://doi.org/10.1111/j.1432-2277.2010.01097.x>
- [10] Hagness, M., Foss, A., Line, P. D., Scholz, T., Jørgensen, P. F., Fosby, B., Boberg, K. M., Mathisen, O., Gladhaug, I. P., Egge, T. S., Solberg, S., Hausken, J., & Dueland, S. (2013). Liver transplantation for nonresectable liver metastases from colorectal cancer. *Annals of surgery*, 257(5), 800-806. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3182823957>
- [11] Adam, R., de Gramont, A., Figueras, J., Kokudo, N., Kunstlinger, F., Loyer, E., Poston, G., Rougier, P., Rubbia-Brandt, L., Sobrero, A., Teh, C., Tejpar, S., Van Cutsem, E., Vauthey, J. N., Pahlman, L., & of the EGOSLIM (Expert Group on OncoSurgery management of Liver Metastases) group (2015). Managing synchronous liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. *Cancer treatment reviews*, 41(9), 729-741. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2015.06.006>
- [12] Bonney, G. K., Chew, C. A., Lodge, P., Hubbard, J., Halazun, K. J., Truneka, P., Muiesan, P., Mirza, D. F., Isaac, J., Laing, R. W., Iyer, S. G., Chee, C. E., Yong, W. P., Muthiah, M. D., Panaro, F., Sanabria, J., Grothey, A., Moodley, K., Chau, I., Chan, A. C. Y., ... Adam, R. (2021). Liver transplantation for non-resectable colorectal liver metastases: the International Hepato-Pancreato-Biliary Association consensus guidelines. *The lancet. Gastroenterology & hepatology*, 6(11), 933-946. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(21\)00219-3](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(21)00219-3)
- [13] NCCN. (2022). Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Guidelines for Colon Cancer Version 1, 2022.
- [14] Fasullo, M., Patel, M., Khanna, L., & Shah, T. (2022). Post-transplant biliary complications: advances in pathophysiology, diagnosis, and treatment. *BMJ open gastroenterology*, 9(1), e000778. <https://doi.org/10.1136/bmjgast-2021-000778>
- [15] Nozawa, H., Sunami, E., Nakajima, J., Nagawa, H., & Kitayama, J. (2012). Synchronous and metachronous lung metastases in patients with colorectal cancer: A 20-year monocentric experience. *Experimental and therapeutic medicine*, 3(3), 449-456. <https://doi.org/10.3892/etm.2011.443>

Effectiveness and safety of a modified short-term regimen of antimycobacterial therapy to treat rifampicin-resistant tuberculosis in elderly patients with concomitant diabetes (a clinical case)

O. M. Raznatovska *^{A,C,D,E,F}, R. M. Yasynskiy ^{C,D}, A. V. Fedorets ^{A,B}

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

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

Key words:

modified short course regimen, antimycobacterial therapy, rifampicin-resistant tuberculosis, elderly, diabetes mellitus.

Zaporozhye medical journal
2023; 25 (2), 178-183

*E-mail:
raznatovskaya@gmail.com

Aim. To analyze the effectiveness and safety of a modified short-term regimen (mSTR) of antimycobacterial therapy (AMBT) for rifampicin-resistant tuberculosis (RR-TB) in a 71-year-old patient with type 2 diabetes mellitus (T2DM) on the clinical case example of own observation.

Materials and methods. A clinical case from own observation of the patient who was treated at the clinical base of the Department of Phthisiology and Pulmonology of Zaporizhzhia State Medical University – Pulmonary Tuberculosis Department No. 2 of the Communal Non-profit Organization “Zaporizhzhia Regional Phthisio-Pulmonology Clinical Treatment and Diagnostic Center” is presented.

Results. The presented case demonstrates the high safety and efficacy of all oral mSTR, including Lfx-Bdq-Lzd-Cfz-Cs, in the elderly person with RR-TB and concomitant decompensated T2DM who was smear-negative after 4 months as a result of treatment with 9-month mSTR AMBT (Lfx, Bdq, Lzd, Cfz, Cs). Positive radiological dynamics were observed all the time and residual changes in the lungs after tuberculosis were diagnosed at the end of the treatment course. These results complement indications for the use of mSTR, including Lfx-Bdq-Lzd-Cfz-Cs, in RR-TB patients.

Conclusions. mSTR AMBT (Lfx, Bdq, Lzd, Cfz, Cs) is effective and safe in elderly patients with RR-TB and concomitant decompensated type 2 diabetes mellitus when adequate treatment of diabetes and timely correction of antimycobacterial drug side effects are undertaken.

Ключові слова:

модифікований короткостроковий режим, антимікобактеріальна терапія, рифампіцин-стійкий туберкульоз, похилий вік, цукровий діабет.

Запорізький медичний журнал.
2023. Т. 25, № 2(137).
С. 178-183

Ефективність і безпека модифікованого короткострокового режиму антимікобактеріальної терапії рифампіцин-стійкого туберкульозу в осіб похилого віку з супутнім цукровим діабетом (клінічний випадок)

О. М. Разнатовська, Р. М. Ясинський, А. В. Федорець

Мета роботи – на прикладі клінічного випадку власного спостереження проаналізувати ефективність і безпеку модифікованого короткострокового режиму (мКРЛ) антимікобактеріальної терапії (АМБТ) рифампіцин-стійкого туберкульозу (RR-TB) у 71-річного пацієнта з цукровим діабетом 2 типу.

Матеріали та методи. Наведено клінічний випадок власного спостереження за пацієнтом, який перебував на лікуванні в відділенні легеневого туберкульозу № 2 Комунального некомерційного підприємства «Запорізький регіональний фтизіопульмонологічний клінічний лікувально-діагностичний центр» Запорізької обласної ради – клінічній базі кафедри фтизіатрії і пульмонології Запорізького державного медичного університету.

Результати. Наведений випадок демонструє високу безпеку й ефективність повністю перорального мКРЛ, що включає Lfx, Bdq, Lzd, Cfz і Cs, у пацієнта похилого віку з одночасним перебігом RR-TB і декомпенсованого цукрового діабету 2 типу. На тлі 9-місячного мКРЛ АМБТ (Lfx, Bdq, Lzd, Cfz, Cs) у хворого похилого віку з супутнім декомпенсованим цукровим діабетом 2 типу бактерієвиділення припинилося через 4 місяці. Протягом усього періоду спостереження визначали позитивну рентгенологічну динаміку, а наприкінці курсу лікування в легенях діагностували залишкові зміни після перенесеного туберкульозу. Результати, що одержали, доповнюють показання щодо застосування в пацієнтів із RR-TB мКРЛ, що включає Lfx, Bdq, Lzd, Cfz і Cs.

Висновки. В осіб похилого віку, які хворі на RR-TB із супутнім декомпенсованим цукровим діабетом 2 типу, ефективним і безпечним є мКРЛ АМБТ (Lfx, Bdq, Lzd, Cfz, Cs) при адекватному лікуванні діабету та своєчасній корекції побічних дій антимікобактеріальних препаратів.

Standardized and modified short-term treatment regimens (sSTR and mSTR, duration of 9–12 months) for multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) and rifampicin-resistant tuberculosis (RR-TB) treatment are currently being widely introduced and studied in many countries, including Ukraine.

So, P. N. Mahardani et al. [5] conducted a study on the efficacy and safety of sSTR for MDR-TB: the intensive phase lasted 4 months and included kanamycin (Km),

isoniazid (INH), clofazimine (Cfz), ethambutol (E), prothionamide (Pto), pyrazinamide (Z), gatifloxacin (Gfx) and the continuation phase lasted 8 months and included Cfz-E-Z-Gfx-Pto. Km was used in high doses in that case. The authors have found that 12-month sSTR provided good MDR-TB treatment efficacy in terms of treatment success and shorter therapy duration compared to the 20–24-month traditional regimen.

The high effectiveness of such sSTR in patients with MDR-TB/RR-TB is evidenced by the data of a prospective observational study by Q. Nie et al. [8]. High-dose Gfx-based sSTR was used in comparison with previous studies. The authors also emphasize that severe adverse reactions, above all, hepatotoxicity and QT interval prolongation, should not be ignored when using this regimen.

Significantly higher efficacy of STR (9–12 months) was indicated in patients with MDR-TB compared to the standard treatment (20–24 months) as results of study by E. Zhdanova et al. [1].

Adverse factors influencing outcome of sSTR MDR-TB/RR-TB treatment were studied in a retrospective cohort study by A. Y. Soeroto et al. [6]. So, the researchers have found that significant independent factors that reduced the chances of successful treatment completion were a history of previous TB treatment, culture conversion for more than 2 months, and malnutrition in patients. At the same time, D. M. Kokebu et al. [7] have found that the predictors for Standardized Treatment Regimens of Anti-tuberculosis drugs for Multidrug-Resistant Tuberculosis (STREAM) sSTR failure in MDR-TB patients were: male sex, a significantly positive baseline smear degree, MDR-TB/HIV co-infection, and the presence of costo-diaphragmatic obliteration.

Souleymane M. B. et al. [13] investigated the use of all-oral mSTR, including bedaquiline and linezolid (Bdq/Lzd), in patients with RR-TB. The authors have found high safety, efficacy, and adherence to this regimen, confirming its continuity in the practice of the treatment for RR-TB patients. The effectiveness and safety of all-oral mSTR in patients with MDR-TB was also studied by T. Avaliani et al. [4]. The authors have determined that good treatment outcomes were achievable in people with fluoroquinolone-sensitive TB. Schwbel V. et al. [11] also have noted that RR-TB patients with initial resistance to fluoroquinolones had a lower efficacy of mSTR and an increased risk of any adverse treatment outcome.

Kendall E. A. et al. [9] examining the effects of a 9-month MDR-TB regimen have concluded that this approach to antimycobacterial therapy (AMBT) would double access to treatment (by saving resources or capacity) and ensure long-term effectiveness.

Bada F. O. et al. [3] compared the cost of 9-month sSTR (including the second-line injectable drugs) with 20-month standard MDR-TB/RR-TB treatment in Nigeria. They have concluded that sSTR models such as the 9–12-month outpatient model and the model when patients were hospitalized during the first 4 months of treatment reduced the cost of MDR-TB/RR-TB treatment by approximately 5470 US dollars.

Kohler S. et al. [12] studying the costs of purchasing and importing drugs for 20-month, 9-month and 4–6-month AMBT regimens have concluded that the introduction of shorter AMBT regimens could reduce the cost of high-drug resistance TB control programs.

Trauer J. M. et al. [10] have found in their study that shorter MDR-TB treatment regimens could reduce the transmission of Mycobacterium tuberculosis (MTB) resistant strains. Han W. M. et al. [2] also indicated that STR helped to reduce the number of new cases of MDR-TB and the percentage of resistance among new infections.

Thus, the use of sSTR and mSTR in patients with MDR-TB/RR-TB has high safety, efficacy, and adherence. At the same time, such regimens are cost-effective (reduce the cost of MDR-TB/RR-TB control programs), provide long-term effectiveness and lower the transmission of resistant MBT strains. But there is no evidence in the literature about the safety and efficacy of sSTR and mSTR in older RR-TB patients with concomitant type 2 diabetes mellitus (T2DM), which served as the basis for writing this article.

Aim

To analyze the effectiveness and safety of mSTR/AMBT for RR-TB in a 71-year-old patient with T2DM on the clinical case example of own observation.

Materials and methods

A clinical case from own observation of the patient who was treated at the clinical base of the Department of Phthisiology and Pulmonology of Zaporizhzhia State Medical University – Pulmonary Tuberculosis Department No. 2 of the Communal Non-profit Organization “Zaporizhzhia Regional Phthisio-Pulmonology Clinical Treatment and Diagnostic Center” of Zaporizhzhia Regional Council (CNO ZRPCTDC ZRC) is presented.

Case report

Patient M., male, 71 years old.

From anamnesis. He did not have a history of prior tuberculosis. He was diagnosed with hypertension in 1995 and took antihypertensive drugs from 2003; T2DM was diagnosed in 2006, and he was prescribed constant use of Glymepiride, insulin therapy was administered in February 2022. Worsening of the condition was noted after hypothermia in November 2021. The patient repeatedly consulted a family doctor and received non-specific antibacterial therapy for left-sided pneumonia treatment. The therapy was not effective, as negative dynamics were determined on a control chest X-ray examination dated 03.03.2022 (Fig. 1).

A sputum analysis by using GeneXpertUltra molecular genetic (MG) method was done due to radiological changes.

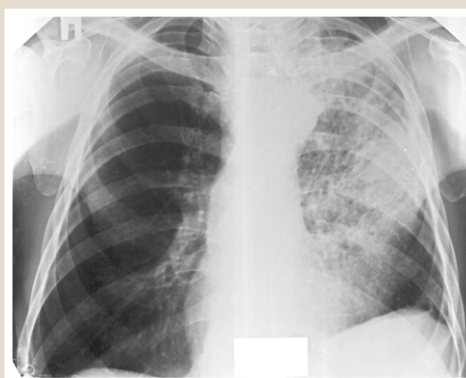


Fig. 1. Chest X-ray from 03.03.2022. There are focal and infiltrative shadows, consolidated in some areas, with destructions from 0.5 up to 2.0 cm in diameter. The left lung hilum is infiltrated, there are no changes in the right lung.

Table 1. Blood tests of the clinical case in dynamics

Blood indicators, units	10.03.2022	07.04.2022	04.05.2022	13.06.2022	11.07.2022	12.08.2022	08.09.2022
Hb, g/l (RV = 110–160)	99	107	100	98	111	108	115
Er, ×10 ¹² /l (RV = 3.9–5.3)	3.25	3.48	3.26	3.16	3.5	3.44	3.75
WBC, ×10 ⁹ /l (RV = 4–9)	9.6	9.3	7.9	7.7	9.1	7.3	5.0
pl, ×10 ⁹ /l (RV = 150–390)	347	257	226	217	301	288	221
Ef, % (RV = 2–4)	0	0	1	0	3	4	3
b/n, % (RV = 1–4)	27	22	19	17	2	5	4
s/n, % (RV = 52–72)	60	62	66	70	76	74	67
Lf, % (RV = 19–37)	3	10	7	18	17	14	23
m, % (RV = 3–10)	10	5	7	5	2	3	4
ESR, mm/h (RV = 1–10)	57	64	43	45	16	48	12

RV: reference values; Hb: hemoglobin; Er: erythrocytes; WBC: leukocytes; pl: platelets; Ef: eosinophils; b/n: band neutrophils; s/n: segmented neutrophils; Lf: lymphocytes; m: monocytes; ESR: erythrocyte sedimentation rate.

Table 2. Biochemical blood analyses of the clinical case in dynamics

Biochemical blood indicators, units	10.03.2022	07.04.2022	10.05.2022	13.06.2022	11.07.2022	12.08.2022	08.09.2022
Bilirubin, mmol/l (RV = up to 21)	12.48	8.6	9.75	8.9	9.7	8.8	9.9
ThT, units (RV = up to 4)	4.09	4.6	5.11	4.55	4.7	4.12	4.55
AlAt, mmol/l/h (RV = 0.16–0.44)	0.56	0.48	0.35	0.85	2.11	1.56	1.55
AsAt, mmol/l/h (RV = 0.91–1.75)	0.39	0.26	0.27	0.67	1.65	0.86	0.89
TP, g/l (RV = 64–85)	82.9	69.6	80.4	68.8	76.4	71.5	72.5
Creatinine, μmol/l (RV = 62–115)	103.2	73.6	108.5	124.2	146.3	127.6	96.1
Urea, mmol/l (RV = 2.5–8.3)	8.81	8.4	8.7	8.13	7.22	7.45	8.65
RUN, mmol/l (RV = 12.5–25.0)	4.11	3.9	4.0	3.8	3.37	3.4	4.04
α-amylase, g/l × h (RV = 2–4)	8.47	2.06	11.0	2.55	3.49	8.26	2.35
Potassium, mmol/l (RV = 2–4)	5.21	5.08	5.52	4.03	4.32	5.15	4.0
Sodium, mmol/l (RV = 2–4)	133.1	132.5	130.7	140.3	139.7	141.4	138.7
Calcium, mmol/l (RV = 2–4)	1.58	1.48	1.51	1.35	1.41	1.36	1.41
Chlorine, mmol/l (RV = 2–4)	92	96.4	95.0	101.9	103.0	104.5	104.2
Magnesium, mmol/l (RV = 2–4)	0.93	1.07	1.02	0.96	0.91	0.89	0.88

RV: reference values; ThT: thymol test; AlAt: alanine aminotransferase; AsAt: aspartate aminotransferase; TP: total protein; RUN: residual urea nitrogen.

Table 3. Urine analyses of the clinical case in dynamics

Urine analysis indicators, units	10.03.2022	24.03.2022	07.04.2022	06.05.2022	13.06.2022	11.07.2022	12.08.2022	08.09.2022
Protein, g/l	0.33	0.132	0.033	traces	traces	traces	traces	traces
Glucose, %	1.5	1.5	1.0	0.5	not detected	not detected	not detected	0.1
Ketone bodies	not detected	not detected	not detected	not detected	not detected	not detected	not detected	not detected

Mycobacteria tuberculosis (MBT+) resistant to rifampicin (Rif+) were detected.

Based on such results, the age (71 years) of the patient and concomitant T2DM, the patient was referred to CNO ZRPPTDC ZRC, where an additional examination was performed.

Sputum analysis: genotypic drug sensitivity test (gDST) (XpertMBT/XDR) MG-, Cultural test (C) + (BACTEC), phenotypic (pDST) (-).

Blood tests of the clinical case in dynamics are demonstrated in Table 1, biochemical blood analyses – Table 2, blood glucose – Fig. 2, urine analysis – Table 3.

Blood test for HIV (rapid test): negative.

Blood test for HCV (rapid test): negative.

Electrocardiogram (ECG): voltage is sufficient, sinus rhythm, heart rate – 90/min, heart electrical axis (HEA) is not deviated, incomplete blockade of the right branch of the bundle of His. Signs of left ventricular myocardial hypertrophy. Diffuse changes in the myocardium of the ventricles, QTcF = 404 msec.

Conclusion of an endocrinologist: Type 2 diabetes mellitus of moderate severity, stage of decompensation.

Conclusion of a therapist: Diabetic nephropathy. Arterial hypertension, stage II, degree I. I degree heart failure (HF), functional class (FC) II. Anemia of chronic disease, moderate degree.

Conclusion of an ophthalmologist: Initial cataract, retinal angiosclerosis OD, 1st degree myopia OS.

A diagnosis was made: Rifampicin-resistant TB (RR-TB) infiltrative of the left lung. Destruction +, MBT+ microscopy (Acid fast bacilli (AFB)) + MG+ Rif+ gDST (-) C + pDST (-). Histology (Hist) 0 (Newly diagnosed tuberculosis (ndTB)). Cohort 1 (2022). Type 2 diabetes mellitus, mild severity, stage of decompensation. Diabetic nephropathy. Arterial hypertension, stage II, degree I. I degree HF, FC II. Anemia of chronic disease, mild degree.

From March 11, 2022, the following treatment was prescribed:

– course of mSTR AMBT according to the scheme: levofloxacin (Lfx), bedaquiline (Bdq), linezolid (Lzd), clofazimine (Cfz), cycloserine (Cs);

– treatment of T2DM according to the scheme: Glymepiride + Humodar C25 100R, in the evening – Humodar C25 100R;

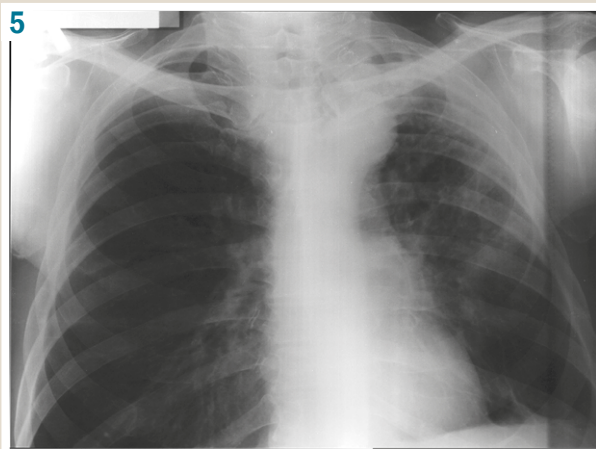
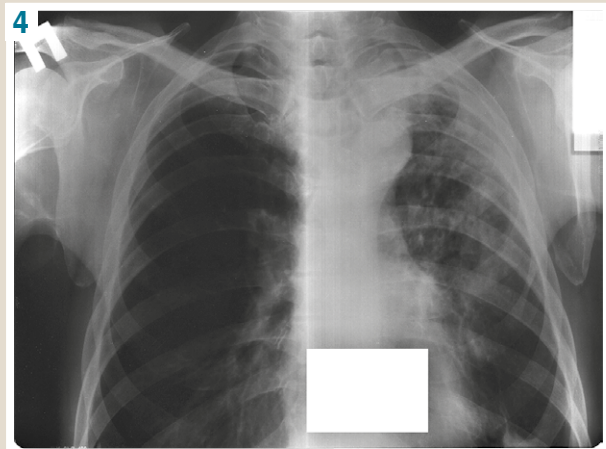
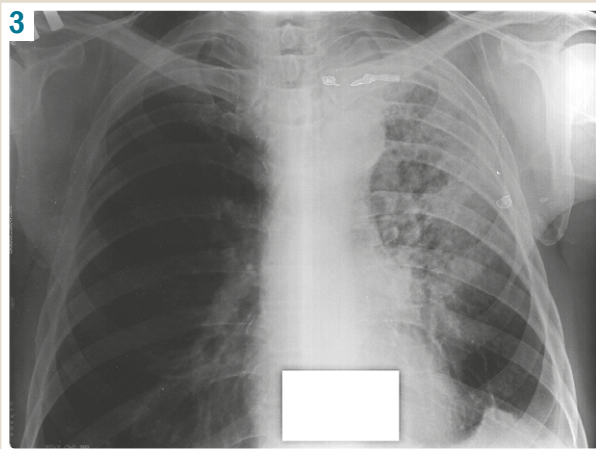
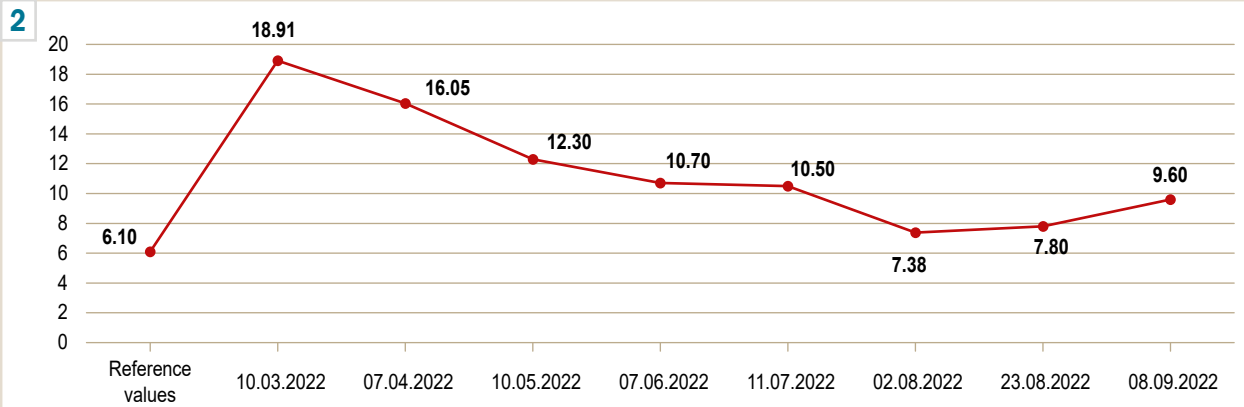


Fig. 2. Blood glucose of the clinical case in dynamics, mmol/l.

Fig. 3. Chest X-ray from 10.06.2022: slight resorption of infiltration and foci is determined over the entire left pulmonary field, cavitation persists. The left lung hilum is infiltrated. There are no changes in the right lung. The left dome of the diaphragm is deformed due to pleurodiaphragmatic fusion.

Fig. 4. Chest X-ray from 07.09.2022. The upper lobe of the left lung is reduced in volume due to pneumofibrosis; partial resorption of foci and infiltration is determined in the upper lobe and S6, cavity lesions are reduced to 1.0–0.5 cm in diameter. The left lung hilum is fibrously changed, pulled up. The left dome of the diaphragm is deformed due to pleuro-diaphragmatic fusion. There are no changes in the right lung. The right edge of the spine is naked.

Fig. 5. Chest X-ray from 09.12.2022. The left lung is reduced in volume due to fibrous changes. There are numerous, mostly intense, focal shadows in the left upper lung field. The costal pleura is thickened up to the 5th rib level. The left lung hilum is deformed. The left costo-diaphragmatic sinus is obliterated. There are no changes in the right lung. Mediastinal organs are shifted to the left.

– pathogenetic and symptomatic therapy.

Sputum analysis from 08.04.2022: AFB- C+.

ECG from 11.04.2022: voltage is sufficient, sinus rhythm, heart rate – 90/min, HEA is not deviated, less expressed changes in the myocardium, QTcF = 427 msec.

Sputum analysis from 06.05.2022: AFB+ C-.

ECG from 10.05.2022: voltage is sufficient, sinus rhythm, heart rate – 77/min, HEA is not deviated, less expressed changes in the myocardium, QTcF = 428 msec.

After 3 months of the complex treatment with mSTR AMBT (Lfx, Bdq, Lzd, Cfz, Cs), the patient had positive radiological dynamics (Fig. 3).

ECG from 10.06.2022: voltage is sufficient. Atrial fibril-

lation, tachysystolic form, heart rate – 138/min, HEA is not deviated, QTcF = 403 msec.

Sputum analysis from 13.06.2022: AFB+ C-.

Conclusion of the therapist from 13.06.2022: Heart rhythm disturbance (atrial fibrillation). Anemia of chronic disease, mild degree. Symptomatic therapy was prescribed.

ECG from 21.06.2022: voltage is sufficient, sinus rhythm, supraventricular extrasystole, heart rate – 71/min, HEA is not deviated, QTcF = 435 msec.

Conclusion of a neurologist from 23.06.2022: Diabetic polyneuropathy of the lower extremities.

Sputum analysis from 11.07.2022: AFB- C (a growth of other flora).

ECG from 11.07.2022: voltage is sufficient, sinus rhythm, heart rate – 69/min, HEA is not deviated, incomplete blockade of the right branch of the bundle of His. QTcF = 428 msec.

Abdominal ultrasound (US) examination from 05.08.2022: There are signs of hepatomegaly, diffuse changes in the liver and pancreas. I degree calicoectasia. Bilateral renal microlithiasis.

ECG from 10.08.2022: voltage is sufficient, sinus rhythm, heart rate – 68/min, HEA is not deviated, incomplete blockade of the right branch of the bundle of His. QTcF = 436 msec.

Sputum analysis from 12.08.2022: AFB-.

After 6 months of the complex treatment with mSTR AMBT (Lfx, Bdq, Lzd, Cfz, Cs), the patient continued to present positive radiological dynamics (Fig. 4).

ECG from 07.09.2022: voltage is sufficient, sinus rhythm, heart rate – 64/min, HEA is not deviated, unchanged ECG pattern. QTcF = 420 msec.

Sputum analysis from 08.09.2022: AFB- C (a growth of other flora).

Abdominal US from 08.09.2022: There are signs of hepatomegaly, diffuse changes in the liver, pancreas and renal parenchyma (diabetic nephropathy). I degree calicoectasia. Bilateral renal microlithiasis.

Sputum analysis from 12.10.2022: AFB- C-.

Sputum analysis from 14.11.2022: AFB-.

Sputum analysis from 07.12.2022: AFB-.

9 months after completing the mSTR AMBT (Lfx, Bdq, Lzd, Cfz, Cs) course, the patient had positive X-ray dynamics with the formation of residual changes after tuberculosis (Fig. 5).

Thus, the 71-year-old patient suffering from both RR-TB and decompensated T2DM received 9-month course of mSTR AMBT (Lfx, Bdq, Lzd, Cfz, Cs) (39 weeks – 273 doses). Alongside that, he also was treated for diabetes according to the scheme: in the morning – Glymepiride + Humodar C25 100R, in the evening – Humodar C25 100R. Side effects of antimycobacterial drugs were timely corrected during the treatment (anemia caused by Lzd – with Heferol; increased AIAt and AsAt caused by Cfz Bdq Lfx – with Carsil; QTcF interval prolongation and arrhythmia caused by Cfz Bdq – with Bisoprolol and Triductane). Prevention of diabetic angioneuropathy progression caused by Lzd Cs was carried out by the following way: Vitaxon (vitamin B6 100 mg/day) and Dialipon 600 mg/day.

The elderly person with RR-TB and concomitant decompensated T2DM was smear-negative after 4 months as a result of treatment with 9-month mSTR AMBT (Lfx, Bdq, Lzd, Cfz, Cs). Positive radiological dynamics were observed during all that time, and residual changes in the lungs after tuberculosis were diagnosed at the end of the treatment course.

Discussion

The presented case demonstrates the high safety and efficacy of all oral mSTR, including Lfx-Bdq-Lzd-Cfz-Cs, in the elderly person with RR-TB and concomitant decompensated T2DM. These results are in agreement with those of M. B. Souleymane et al. [13], T. Avaliani et al. [4] and V. Schwbel et al. [11].

However, the novelty is that the results of such study are presented for the first time in the elderly person with RR-TB and concomitant decompensated T2DM. There is no information in the literature about possible side effects of antimycobacterial drugs in such comorbid patients and methods for their correction. According to our study results, the patient with RR-TB and concomitant decompensated T2DM had the following adverse reactions to antimycobacterial drugs during treatment: anemia caused by Lzd (corrected with Heferol), increased AIAt and AsAt caused by Cfz Bdq Lfx – (corrected with hepatoprotectors), QTcF interval prolongation and arrhythmia caused by Cfz Bdq (corrected with Bisoprolol and Triductane), diabetic angioneuropathy progression caused by Lzd and Cs (corrected with vitamin B6 and Dialipon).

These results complement indications for the use of mSTR, including Lfx-Bdq-Lzd-Cfz-Cs, in RR-TB patients.

Conclusions

mSTR AMBT (Lfx, Bdq, Lzd, Cfz, Cs) is effective and safe in elderly patients with RR-TB and concomitant decompensated type 2 diabetes mellitus when adequate treatment of diabetes and timely correction of antimycobacterial drug side effects are undertaken.

Prospects for further research is studying the impact of new AMBT regimens for the treatment of MDR-TB/RR-TB patients with comorbidities.

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

Надійшла до редакції / Received: 21.12.2022

Після доопрацювання / Revised: 13.01.2023

Прийнято до друку / Accepted: 20.01.2023

Information about the authors:

Raznatovska O. M., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Phthysiology and Pulmonology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0003-2252-9063](https://orcid.org/0000-0003-2252-9063)

Yasynskiy R. M., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Phthysiology and Pulmonology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0003-4132-731X](https://orcid.org/0000-0003-4132-731X)

Fedorets A. V., MD, Assistant of the Department of Phthysiology and Pulmonology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0003-0994-5265](https://orcid.org/0000-0003-0994-5265)

Відомості про авторів:

Разнатовська О. М., д-р мед. наук, професор, зав. каф. фізіатрії і пульмонології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Ясінський Р. М., канд. мед. наук, доцент каф. фізіатрії і пульмонології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Федорець А. В., асистент каф. фізіатрії та пульмонології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

References

- [1] Zhdanova, E., Goncharova, O., Davtyan, H., Alaverdyan, S., Sargsyan, A., Harries, A. D., & Maykanaev, B. (2021). 9-12 months short treatment for patients with MDR-TB increases treatment success in Kyrgyzstan. *Journal of infection in developing countries*, 15(9.1), 66S-74S. <https://doi.org/10.3855/jidc.13757>

- [2] Han, W. M., Mahikul, W., Pouplin, T., Lawpoolsri, S., White, L. J., & Pan-Ngum, W. (2021). Assessing the impacts of short-course multi-drug-resistant tuberculosis treatment in the Southeast Asia Region using a mathematical modeling approach. *PLoS one*, *16*(3), e0248846. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0248846>
- [3] Bada, F. O., Blok, N., Okpokoro, E., Dutt, S., Akolo, C., Dakum, P., & Abimiku, A. (2020). Cost comparison of nine-month treatment regimens with 20-month standardized care for the treatment of rifampicin-resistant/multi-drug resistant tuberculosis in Nigeria. *PLoS one*, *15*(12), e0241065. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241065>
- [4] Avaliani, T., Sereda, Y., Davtyan, H., Tukvadze, N., Togonidze, T., Kiria, N., Denisiuk, O., Gozalov, O., Ahmedov, S., & Hovhannesyan, A. (2021). Effectiveness and safety of fully oral modified shorter treatment regimen for multidrug-resistant tuberculosis in Georgia, 2019-2020. *Monaldi archives for chest disease*, *91*(1), 10.4081/monaldi.2021.1679. <https://doi.org/10.4081/monaldi.2021.1679>
- [5] Mahardani, P. N., Wati, D. K., Siloam, A., Savitri, N. P. A., & Mangala, A. K. (2022). Effectiveness and Safety of Short-term Regimen for Multidrug-resistant Tuberculosis Treatment: A Systematic Review of Cohort Studies. *Oman medical journal*, *37*(1), e337. <https://doi.org/10.5001/omj.2021.64>
- [6] Soeroto, A. Y., Nurhayati, R. D., Purwiga, A., Lestari, B. W., Pratiwi, C., Santoso, P., Kulsum, I. D., Suryadinata, H., & Ferdian, F. (2022). Factors associated with treatment outcome of MDR/RR-TB patients treated with shorter injectable based regimen in West Java Indonesia. *PLoS one*, *17*(1), e0263304. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0263304>
- [7] Kokebu, D. M., Ahmed, S., Moodliar, R., Chiang, C. Y., Torrea, G., Van Deun, A., Goodall, R. L., Rusen, I. D., Meredith, S. K., & Nunn, A. J. (2022). Failure or relapse predictors for the STREAM Stage 1 short regimen for RR-TB. *The international journal of tuberculosis and lung disease*, *26*(8), 753-759. <https://doi.org/10.5588/ijtld.22.0073>
- [8] Nie, Q., Tao, L., Li, Y., Chen, N., Chen, H., Zhou, Y., Wang, Y., Chen, H., Tang, Q., Wang, X., Huang, C., & Yang, C. (2022). High-dose gatifloxacin-based shorter treatment regimens for MDR/RR-TB. *International journal of infectious diseases : IJID*, *115*, 142-148. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.11.037>
- [9] Kendall, E. A., Fojo, A. T., & Dowdy, D. W. (2017). Expected effects of adopting a 9 month regimen for multidrug-resistant tuberculosis: a population modelling analysis. *The Lancet. Respiratory medicine*, *5*(3), 191-199. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)30423-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30423-4)
- [10] Trauer, J. M., Achar, J., Parpieva, N., Khamraev, A., Denholm, J. T., Falzon, D., Jaramillo, E., Mesic, A., du Cros, P., & McBryde, E. S. (2016). Modelling the effect of short-course multidrug-resistant tuberculosis treatment in Karakalpakstan, Uzbekistan. *BMC medicine*, *14*(1), 187. <https://doi.org/10.1186/s12916-016-0723-2>
- [11] Schwöebel, V., Trébuçq, A., Kashongwe, Z., Bakayoko, A. S., Kuaban, C., Noeske, J., Harouna, S. H., Souleymane, M. B., Piubello, A., Ciza, F., Fikouma, V., Gasana, M., Ouedraogo, M., Gninafon, M., Van Deun, A., Tagliani, E., Cirillo, D. M., Koura, K. G., & Rieder, H. L. (2020). Outcomes of a nine-month regimen for rifampicin-resistant tuberculosis up to 24 months after treatment completion in nine African countries. *EClinicalMedicine*, *20*, 100268. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100268>
- [12] Kohler, S., Sitali, N., Achar, J., & Paul, N. (2022). Programme costs of longer and shorter tuberculosis drug regimens and drug import: a modelling study for Karakalpakstan, Uzbekistan. *ERJ open research*, *8*(1), 00622-2021. <https://doi.org/10.1183/23120541.00622-2021>
- [13] Souleymane, M. B., Decroo, T., Soumana, A., Maman Lawan, I., Gagara-Issoufou, A., Halidou-Moussa, S., Ortuño-Gutiérrez, N., Adehossi, E., Mamadou, S., Van Deun, A., & Piubello, A. (2022). Safety, effectiveness, and adherence of a short and all-oral treatment regimen for the treatment of rifampicin-resistant tuberculosis in Niger: a study protocol of a pragmatic randomised clinical trial with stratified block randomisation. *Trials*, *23*(1), 1011. <https://doi.org/10.1186/s13063-022-06912-7>

Дебют хвороби Шамберга (клінічний випадок)

С. О. Матвієнко *

Харківський національний медичний університет, Україна

Ключові слова: порушення пігментації, пурпура Шамберга, пігментний пурпуровий дерматоз, пігментація, шкірні захворювання.

Запорізький медичний журнал. 2023. Т. 25, № 2(137). С. 184-188

*E-mail: samatvienko5@gmail.com

Група пігментних пурпурових дерматозів включає низку шкірних захворювань, що характеризуються множинними петехіальними крововиливами, пурпурою та підвищеною пігментацією шкіри (коричнева, червона або жовта плямистість).

Хвороба Шамберга – найчастіший представник цієї групи з доброякісним, хронічним і рецидивним перебігом, ідіопатичного походження. Ураження часто безсимптомні або пов'язані з легким свербінням шкіри, зазвичай виникають на нижніх кінцівках. Діагноз не є дилемою, оскільки його встановлюють шляхом клінічних оглядів і виявлення класичної морфології висипу, але підкреслює роль широкого кола спеціалістів під час оцінювання та лікування цього патологічного стану.

Мета роботи – проаналізувати клінічний випадок дебюту хвороби Шамберга.

Результати. Враховуючи спорадичність і рідкість захворювання, наведено клінічний випадок хвороби Шамберга у чоловіка віком 53 роки, який випадково звернувся до лікаря-педіатра, перебуваючи на прийомі з приводу захворювання в дитини. Імовірно, причина дебюту хвороби – комплексний тригерний вплив (тривале застосування диклофенаку натрію, вживання алкоголю напередодні).

Висновки. Описом цього клінічного випадку прагнемо привернути увагу до хвороби (пурпури) Шамберга як діагностичного та терапевтичного виклику не тільки для фахівців з внутрішньої медицини, лікарів загальної практики – сімейної медицини, але й дерматологів, флебологів, гематологів.

Key words: pigmentation disorders, Schamberg purpura, pigmented purpuric dermatoses, pigmentation, skin diseases.

Zaporozhye medical journal 2023; 25 (2), 184-188

The debut of Schamberg disease (a clinical case)

S. O. Matvienko

A group of pigmented purpuric dermatoses includes a list of skin diseases characterized by multiple petechial hemorrhages, purpura, and increased skin pigmentation (yellow, brown, or red patchy).

Schamberg disease is the most common representative of this group with a benign, chronic and recurrent course of idiopathic origin. The lesions are often asymptomatic or associated with mild pruritus, usually occurring on the lower extremities. The diagnosis is not a dilemma, as it is made based on clinical examinations and identification of the classical rash morphology, but is also emphasizing the role of a wide range of specialists in the evaluation and treatment of this pathological condition.

The aim of the study. To analyze a clinical case of the debut of Schamberg disease.

Results. Considering the sporadic nature and rarity of the disease, the clinical case of Schamberg disease diagnosed in a 53-year-old man who visited a pediatrician concerning his child's illness is presented. The probable cause of the disease debut was a complex trigger effect (a long-term use of diclofenac sodium, drinking alcohol on the eve).

Conclusions. The report is aimed at drawing attention to Schamberg disease (Schamberg purpura) as a diagnostic and therapeutic challenge not only for general practitioners, internal medicine specialists but also for dermatologists, phlebologists, hematologists in particular.

Хвороба Шамберга (англ. Schamberg disease, progressive pigmentary dermatosis of Schamberg, Schamberg purpura) – рідкісне хронічне захворювання шкіри з групи пігментного дерматозу (гемосидерозу шкіри), що прогресує [1]. Хворобу названо на честь американського дерматовенеролога Джей Френка Шамберга (англ. Jay Frank Schamberg, 1870–1934), який першим описав її у 1901 році [2].

Пігментні пурпурові дерматози (ППД, ідіопатичні пурпури) мають 5 клінічних типів: пурпура Шамберга (прогресивна пігментна), пурпура Майоккі (кільцеподібна телеангіоектатична), пурпура Гужеро–Блюма (пігментний ліхеноїдний дерматит), пурпура Дукаса–Капетанакіса (екзематоїдна, свербляча), золотистий ліхен (пурпурозний). Ці варіанти відрізняються лише за локальними особливостями [3]. За даними L. Sharma і S. Gupta, частота ППД, включаючи спектр судинних нозологічних форм, становить 0,18 % від усіх шкірних захворювань [4].

Ідіопатична пурпура Шамберга – найпоширеніший різновид ППД, що виявляють у представників усіх рас,

виникає здебільшого в чоловіків середнього та старшого віку. Середній вік початку захворювання становить 50 років [4], але стан може виникнути і в дитячому, підлітковому віці [5,6]. Основний патофізіологічний механізм – екстравазація кровоносних судин, особливо капілярів, що дають змогу еритроцитам осідати в шкірі, а потім вивільняти залізо з гемоглобіну (відкладення гемосидерину в макрофагах – сидеробластах). Цей золотисто-жовтий аморфний пігмент спричиняє іржавий колір, що зумовлює помаранчевий або коричневий відтінок висипу [1]. Виявили ознаки, що вказують на роль клітинного імунітету в патології, з периваскулярним Т-клітинним лімфоцитарним інфільтратом [7].

Причина запалення капілярів не відома, може бути багатофакторною. Потенційні тригери, що можуть обтяжувати, – гравітаційна залежність [8], вживання алкоголю [9], застосування препаратів (ацетамінофен, аспірин, амлодипін, хлордіазепоксид, гліпізид, глібузол, гідралазин, мепробамат, нітрогліцерин, персантин, резерпін, тіамін, ін'єкційний медроксипрогестерону ацетат, місцевий фторурацил і силденафіл [10–13], генетичні

чинники (оскільки випадки спостерігають у членів сім'ї) [14], гіпертонічна хвороба, цукровий діабет [1].

Захворювання зазвичай має безсимптомний перебіг, але іноді може викликати свербіж. У багатьох випадках ураження зникають спонтанно [15]. Висип характеризується множинними плямами різної форми та розміру, червоного, помаранчевого, жовтувато-коричневого кольору з дрібними петехіями (схожі за кольором із каєнським перцем), які починаються з гомілок і поступово поширюються по висхідній лінії на решту тіла. Найчастіше з обох боків уражаються нижні кінцівки, стегна та сідниці, рідше висип виявляють на верхніх кінцівках або визначають його генералізований характер [7, 17]. Поступово елементи висипу еволюціонують до золотисто-коричневого кольору, коли гемосидерин реабсорбується [16].

Діагноз встановлюють, ґрунтуючись на даних клінічного огляду та виявленні класичної морфології уражень, у разі необхідності здійснюють дерматоскопію [18]. Жодні лабораторні відхилення не пов'язані з хворобою Шамберга, хоча загальний аналіз крові та мазок периферичної крові необхідні для виключення інфекції, тромбоцитопенії, а коагуляційний скринінг і дослідження ревматоїдного фактора допомагають виключити інші можливі причини пурпури. Біопсія шкіри не обов'язкова, доцільна, тільки якщо є сумніви – для виключення диференціальних діагнозів.

Мета роботи

Проаналізувати клінічний випадок дебюту хвороби Шамберга.

Матеріали і методи дослідження

Враховуючи спорадичність і рідкість захворювання, наведено клінічний випадок хвороби Шамберга доброякісного характеру.

Клінічний випадок

Чоловік віком 53 роки, 14.11.2022 р. вперше звернувся на прийомі до лікаря-педіатра, консультанта кафедри в лікарні, з приводу захворювання в дитини. Скарги на появу висипу на нижніх кінцівках, періодичні головні болі, пов'язані з підвищенням артеріального тиску, зміною метеорологічних умов, психоемоційними та фізичними перевантаженнями, підвищення серцебиття, задишку під час помірного фізичного навантаження, біль у колінних суглобах.

Хворіє впродовж тижня, коли без видимих причин протягом 3 діб виникли елементи висипу на гомілках, стегнах, сідницях, попереку, передпліччях. Вказує на вживання алкоголю напередодні. Підвищення температури тіла, свербіж і порушення загального стану хворий заперечує. До лікарів не звертався, самолікуванням не займався. З приводу захворювання вперше звернувся на прийомі у лікаря-педіатра (7 доба висипу), коли в день консультації настало погіршення стану – значне збільшення елементів висипу та локалізація ураження.

Анамнез життя. За професією кухар. Куріння протягом 35 років. Перенесені захворювання: ГРЗ, грип,

коронавірусна хвороба (2021 р.). Спадковість обтяжена за гіпертонічною хворобою, геморагічним інсультом за лінією батька.

Гіпертонічна хвороба II ст. 3 ст. Гіпертензивне серце, ризик високий. Ішемічна хвороба серця. Атеросклеротичний кардіосклероз. Дилатаційне ураження серця зі збереженою систолою. СН ІІА ст. Метаболічний синдром. Ожиріння III ст. Гіпотиреоз на тлі аутоімунного тиреоїдиту, вперше виявлений. Первинний двобічний гонартроз (зліва – 2 ступеня, справа – 1 ступеня). Перенесена остеохондропатія лівого колінного суглоба з дефектом медіального виростка правого стегна. Синовіт лівого колінного суглоба. Двобічний коксартроз 2 ступеня з імпіджмент-синдромом справа, больовий синдром.

Гіпертонічний анамнез – упродовж 10 років. Симптоматично антигіпертензивні лікарські засоби не застосовував, ситуаційно каптоприл. У 2015 році перебував на лікуванні в Центральній клінічній лікарні м. Харкова № 5 (неврологічне відділення) з приводу синдрому хребтової артерії.

Вірусний гепатит, туберкульоз, черевний тиф, венеричні захворювання заперечує. Алергологічний анамнез без особливостей.

З приводу болю в колінних суглобах протягом останніх 6 місяців приймає майже кожної доби нестероїдні протизапальні засоби (диклофенак натрію в максимальній добовій дозі 150 мг).

Соматичний статус. Температура тіла – 36,8 °С. Зріст – 185 см, маса тіла – 152 кг. Загальний стан середньої тяжкості. Свідомість ясна. Пацієнт кульгає на праву ногу. Статура гіперстенічна. Ожиріння III ст., морбідне. На передній і задній поверхні гомілок, стегон, сідницях, внутрішній поверхні правого передпліччя, попереку виявлені множинні петехіальні крововиливи, пурпура різної форми та розміру червоного, подекуди жовтувато-коричневого кольору (рис. 1). Свербіжу, слідів розчісування немає. Видимі слизові чисті, звичайного кольору, вологі.

Пальпуються передньо- та задньошийні лімфатичні вузли – до 1 см, симетричні, м'які, еластичні, безболісні, рухливі, шкіра над лімфатичними вузлами не змінена. Суглоби звичайної форми, симетричні, пацієнт визначає болючість під час пальпації правого колінного суглоба, активних і пасивних рухів.

У легенях аускультативно дихання жорстке, патологічних дихальних феноменів немає. ЧСС – 80 уд./хв, АТ – 150/80 мм рт. ст. Тони серця ритмічні, глухі, акцент II тону над аортою. Живіт м'який, безболісний. Під час пальпації виявили збільшену на 3 см печінку, селезінка не пальпується. Симптом Пастернацького негативний з обох боків. Фізіологічні відправлення без патологічних відхилень.

Лабораторні дослідження. Клінічний аналіз крові (15.11.2022): ер. – $5.13 \times 10^{12}/л$, Hb – 154 г/л, тромб. – $220 \times 10^9/л$, кольоровий пок. – 0,90, ШОЕ – 11 мм/год, лейкоц. – $9,48 \times 10^9/л$, пал. нейтр. – 2 %, сегм. нейтр. – 54 %, еоз. – 2 %, баз. – 0 %, лімф. – 32 %, мон. – 10 %. Ревматоїдний фактор (15.11.2022) – 4.04 IU/ml. С-реактивний білок (15.11.2022) – у межах референтних значень. Коагулограма (15.11.2022): активований частковий тромбіновий час – 3,9 с, ППТ – 120,6 %, міжнародне нормалізоване відношення – 0,90, тромбіновий час – 19,3 с, фібриноген – 2,86 г/л. Біохімічний аналіз



Рис. 1.
Чоловік віком 53 р.
Хвороба Шамберга.
A: 7 доба;
B, C: 14 доба;
D: 28 доба;
E: 34 доба;
F: 43 доба.

крові (25.07.2022): сечова кислота – 520 ммоль/л. Глікозилований гемоглобін (10.08.2022) – 6,1 % ($\leq 6,0$). Антитіла до тиропероксидази (10.08.2022) – 583,82 мОд/мл ($\leq 30,0$). Тиреотропний гормон (10.08.2022) – 4,08 мОд/мл (0,4–4,0). Клінічний аналіз сечі (15.11.2022) – у межах референтних значень.

УЗД серця (від 25.08.2022): УЗ-ознаки збільшення порожнини лівого шлуночка та передсердя, правого шлуночка та передсердя; гіпертрофія стінок лівого шлуночка; скоротлива здатність міокарда лівого шлуночка – в межах норми. УЗД щитоподібної залози (від 25.08.2022): УЗ-ознаки дифузних змін у тканині залози.

Рентгенографія кульшових суглобів (22.07.2022) – рентгенологічні ознаки двобічного коксартрозу 2 ст., імпіджмент-синдрому справа. Рентгенографія колінних суглобів (22.07.2022): рентгенологічні ознаки остеоартрозу правого колінного суглоба 1 ст., лівого 2 ст., синовіту зліва.

Пацієнту рекомендовано уникати тривалого стояння, носіння тісного взуття. Для підвищення капілярної резистентності як антиоксидантні заходи призначили рутозид внутрішньо (50 мг двічі на добу) [19], аскорбі-

нову кислоту (500 мг двічі на добу). У зв'язку з больовим синдромом, що пов'язаний із коксартрозом і гонартрозом обох кінцівок, пацієнт продовжив симптоматичне застосування диклофенаку натрію в добовій дозі 50–150 мг.

Через 1,5 місяця спостерігали задовільне поліпшення загального стану, через 3 місяці – значне поліпшення локального статусу.

Хоча захворювання може спричиняти рецидивні хронічні ураження шкіри, стійкі до лікування, стандартизованих методів лікування не існує [20,21].

Висновки

1. Особливість наведеного клінічного випадку – доброякісний дебют захворювання з відносно швидкою регресією множинних петехіальних і пурпурових елементів висипу без істотного застосування системних лікарських засобів.

2. Оперативне розпізнавання та запевнення пацієнтів щодо доброякісного характеру цього захворювання має вирішальне значення для ефективності лікування та підтримання мотивації.

3. Описом цього клінічного випадку прагнемо привернути увагу до хвороби (пурпури) Шамберга як діагностичного та терапевтичного виклику не тільки для фахівців з внутрішньої медицини, лікарів загальної практики – сімейної медицини, але й дерматологів, флебологів, гематологів.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 06.02.2023

Після доопрацювання / Revised: 28.02.2023

Прийнято до друку / Accepted: 08.03.2023

Відомості про автора:

Матвієнко С. О., канд. мед. наук, доцент каф. педіатрії № 3 та неонатології, Харківський національний медичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-8415-9489

Information about the author:

Matvienko S. O., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pediatrics 3 and Neonatology, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

Список літератури

- [1] Zaldivar Fujigaki J. L., Anjum F. Schamberg Disease. *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022. URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560532/>
- [2] Roman C. V. Diseases of the Skin and the Eruptive Fevers. *Journal of the National Medical Association*. 1922. Vol. 14, Iss. 4. P. 285-286.
- [3] Tolaymat L., Hall M. R. Pigmented Purpuric Dermatitis. *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022. URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519562/>
- [4] Sharma L., Gupta S. Clinicoepidemiological study of pigmented purpuric dermatoses. *Indian dermatology online journal*. 2012. Vol. 3, Iss. 1. P. 17-20. <https://doi.org/10.4103/2229-5178.93486>
- [5] Schamberg's purpura in children: a review of 13 cases / A. Torrello, C. Requena, I. G. Mediero, A. Zambrano. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2003. Vol. 48, Iss. 1. P. 31-33. <https://doi.org/10.1067/mjd.2003.25>
- [6] King T., Woo P. N., Barbieri A. Unilateral Petechial and Pigmentary Macules in a 12-Year-Old Boy. *Pediatric dermatology*. 2016. Vol. 33, Iss. 3. P. 351-352. <https://doi.org/10.1111/pde.12817>
- [7] Chayed Z., Mose K. F., Bygum, A. [Pigmented purpuric dermatoses]. *Ugeskrift for laeger*. 2020. Vol. 182, Iss. 21. P. V12190682.
- [8] Ratnam K. V., Su W. P., Peters M. S. Purpura simplex (inflammatory purpura without vasculitis): a clinicopathologic study of 174 cases. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1991. Vol. 25, Iss. 4. P. 642-647. [https://doi.org/10.1016/0190-9622\(91\)70246-x](https://doi.org/10.1016/0190-9622(91)70246-x)
- [9] Recurrent purpura due to alcohol-related Schamberg's disease and its association with serum immunoglobulins: a longitudinal observation of a heavy drinker / U. Bonnet, C. Selle, K. Isbruch, K. Isbruch. *Journal of medical case reports*. 2016. Vol. 10, Iss. 1. P. 301. <https://doi.org/10.1186/s13256-016-1065-6>
- [10] Schetz D., Kocić I. A new adverse drug reaction--Schamberg's disease caused by amlodipine administration--a case report. *British journal of clinical pharmacology*. 2015. Vol. 80, Iss. 6. P. 1477-1478. <https://doi.org/10.1111/bcp.12742>
- [11] Mancano M. A. Gastrointestinal Nodules and Bleeding with Long-Term Lanthanum Use; DRESS and Hepatotoxicity Due to Rivaroxaban; Thrombocytopenia Induced by Pentoxifylline; Amlodipine-Induced Schamberg's Disease; Varenicline-Induced Acute Liver Injury. *Hospital pharmacy*. 2016. Vol. 51, Iss. 4. P. 284-287. <https://doi.org/10.1310/hpj5104-284>
- [12] Koçak A. Y., Akay B. N., Heper A. O. Sildenafil-induced pigmented purpuric dermatosis. *Cutaneous and ocular toxicology*. 2013. Vol. 32, Iss. 1. P. 91-92. <https://doi.org/10.3109/15569527.2012.702838>
- [13] Acetaminophen-induced progressive pigmentary purpura (Schamberg's disease) / D. Abeck et al. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1992. Vol. 27, Iss. 1. P. 123-124. [https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(08\)80826-2](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(08)80826-2)

- [14] Kanwar A. J., Thami G. P. Familial Schamberg's disease. *Dermatology*. 1999. Vol. 198, Iss. 2. P. 175-176. <https://doi.org/10.1159/000018101>
- [15] Tristani-Firouzi P., Meadows K. P., Vanderhooft S. Pigmented purpuric eruptions of childhood: a series of cases and review of literature. *Pediatric dermatology*. 2001. Vol. 18, Iss. 4. P. 299-304. <https://doi.org/10.1046/j.1525-1470.2001.01932.x>
- [16] Spigariolo C. B., Giacalone S., Nazzaro G. Pigmented Purpuric Dermatosis: A Complete Narrative Review. *Journal of clinical medicine*. 2021. Vol. 10, Iss. 11. P. 2283. <https://doi.org/10.3390/jcm10112283>
- [17] Characteristics and Clinical Manifestations of Pigmented Purpuric Dermatitis / D. H. Kim et al. *Annals of dermatology*. 2015. Vol. 27, Iss. 4. P. 404-410. <https://doi.org/10.5021/ad.2015.27.4.404>
- [18] Dermatoscopic findings of pigmented purpuric dermatosis / D. B. Ozkaya et al. *Anais brasileiros de dermatologia*. 2016. Vol. 91, Iss. 5. P. 584-587. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20165124>
- [19] Early treatment with rutoside and ascorbic acid is highly effective for progressive pigmented purpuric dermatosis / S. M. Schober et al. *Journal of the German Society of Dermatology : JDDG*. 2014. Vol. 12, Iss. 12. P. 1112-1119. <https://doi.org/10.1111/ddg.12520>
- [20] Martínez Pallás I., Conejero Del Mazo R., Lezcano Biosca V. Pigmented Purpuric Dermatitis: A Review of the Literature. *Dermatosis purpúricas pigmentadas. Revisión de la literatura científica. Actas dermo-sifiliograficas*. 2020. Vol. 111, Iss. 3. P. 196-204. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2019.02.013>
- [21] Plachouri K. M., Florou V., Georgiou S. Therapeutic strategies for pigmented purpuric dermatoses: a systematic literature review. *The Journal of dermatological treatment*. 2019. Vol. 30, Iss. 2. P. 105-109. <https://doi.org/10.1080/09546634.2018.1473553>

References

- [1] Zaldivar Fujigaki, J. L., & Anjum, F. Schamberg Disease. [Updated 2022 Aug 8]. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560532/>
- [2] Roman, C. V. (1922). Diseases of the Skin and the Eruptive Fevers. *Journal of the National Medical Association*, 14(4), 285-286.
- [3] Tolaymat, L., & Hall, M. R. Pigmented Purpuric Dermatitis. (2022). In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519562/>
- [4] Sharma, L., & Gupta, S. (2012). Clinicoepidemiological study of pigmented purpuric dermatoses. *Indian dermatology online journal*, 3(1), 17-20. <https://doi.org/10.4103/2229-5178.93486>
- [5] Torrello, A., Requena, C., Mediero, I. G., & Zambrano, A. (2003). Schamberg's purpura in children: a review of 13 cases. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 48(1), 31-33. <https://doi.org/10.1067/mjd.2003.25>
- [6] King, T., Woo, P. N., & Barbieri, A. (2016). Unilateral Petechial and Pigmentary Macules in a 12-Year-Old Boy. *Pediatric dermatology*, 33(3), 351-352. <https://doi.org/10.1111/pde.12817>
- [7] Chayed, Z., Mose, K. F., & Bygum, A. (2020). [Pigmented purpuric dermatoses]. *Ugeskrift for laeger*, 182(21), V12190682.
- [8] Ratnam, K. V., Su, W. P., & Peters, M. S. (1991). Purpura simplex (inflammatory purpura without vasculitis): a clinicopathologic study of 174 cases. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 25(4), 642-647. [https://doi.org/10.1016/0190-9622\(91\)70246-x](https://doi.org/10.1016/0190-9622(91)70246-x)
- [9] Bonnet, U., Selle, C., Isbruch, K., & Isbruch, K. (2016). Recurrent purpura due to alcohol-related Schamberg's disease and its association with serum immunoglobulins: a longitudinal observation of a heavy drinker. *Journal of medical case reports*, 10(1), 301. <https://doi.org/10.1186/s13256-016-1065-6>
- [10] Schetz, D., & Kocić, I. (2015). A new adverse drug reaction--Schamberg's disease caused by amlodipine administration--a case report. *British journal of clinical pharmacology*, 80(6), 1477-1478. <https://doi.org/10.1111/bcp.12742>
- [11] Mancano, M. A. (2016). Gastrointestinal Nodules and Bleeding with Long-Term Lanthanum Use; DRESS and Hepatotoxicity Due to Rivaroxaban; Thrombocytopenia Induced by Pentoxifylline; Amlodipine-Induced Schamberg's Disease; Varenicline-Induced Acute Liver Injury. *Hospital pharmacy*, 51(4), 284-287. <https://doi.org/10.1310/hpj5104-284>
- [12] Koçak, A. Y., Akay, B. N., & Heper, A. O. (2013). Sildenafil-induced pigmented purpuric dermatosis. *Cutaneous and ocular toxicology*, 32(1), 91-92. <https://doi.org/10.3109/15569527.2012.702838>
- [13] Abeck, D., Gross, G. E., Kuwert, C., Steinkraus, V., Mensing, H., & Ring, J. (1992). Acetaminophen-induced progressive pigmentary purpura (Schamberg's disease). *Journal of the American Academy of Dermatology*, 27(1), 123-124. [https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(08\)80826-2](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(08)80826-2)
- [14] Kanwar, A. J., & Thami, G. P. (1999). Familial Schamberg's disease. *Dermatology*, 198(2), 175-176. <https://doi.org/10.1159/000018101>
- [15] Tristani-Firouzi, P., Meadows, K. P., & Vanderhooft, S. (2001). Pigmented purpuric eruptions of childhood: a series of cases and review of literature. *Pediatric dermatology*, 18(4), 299-304. <https://doi.org/10.1046/j.1525-1470.2001.01932.x>

- [16] Spigariolo, C. B., Giacalone, S., & Nazzaro, G. (2021). Pigmented Purpuric Dermatoses: A Complete Narrative Review. *Journal of clinical medicine*, 10(11), 2283. <https://doi.org/10.3390/jcm10112283>
- [17] Kim, D. H., Seo, S. H., Ahn, H. H., Kye, Y. C., & Choi, J. E. (2015). Characteristics and Clinical Manifestations of Pigmented Purpuric Dermatitis. *Annals of dermatology*, 27(4), 404-410. <https://doi.org/10.5021/ad.2015.27.4.404>
- [18] Ozkaya, D. B., Emiroglu, N., Su, O., Cengiz, F. P., Bahali, A. G., Yildiz, P., Demirkesen, C., & Onsun, N. (2016). Dermatoscopic findings of pigmented purpuric dermatosis. *Anais brasileiros de dermatologia*, 91(5), 584-587. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20165124>
- [19] Schober, S. M., Peitsch, W. K., Bonsmann, G., Metze, D., Thomas, K., Goerge, T., Luger, T. A., & Schneider, S. W. (2014). Early treatment with rutoside and ascorbic acid is highly effective for progressive pigmented purpuric dermatosis. *Journal of the German Society of Dermatology : JDDG*, 12(12), 1112-1119. <https://doi.org/10.1111/ddg.12520>
- [20] Martínez Pallás, I., Conejero Del Mazo, R., & Lezcano Biosca, V. (2020). Pigmented Purpuric Dermatitis: A Review of the Literature. *Dermatitis purpúricas pigmentadas. Revisión de la literatura científica. Actas dermo-sifiliograficas*, 111(3), 196-204. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2019.02.013>
- [21] Plachouri, K. M., Florou, V., & Georgiou, S. (2019). Therapeutic strategies for pigmented purpuric dermatoses: a systematic literature review. *The Journal of dermatological treatment*, 30(2), 105-109. <https://doi.org/10.1080/09546634.2018.1473553>